
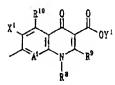
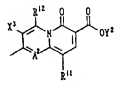


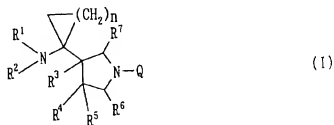


<p>(51) 国際特許分類 C07D 401/04, 498/06, A61K 31/47, 31/535, A23K 1/17</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/19072</p> <p>(43) 国際公開日 1997年5月29日(29.05.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03440</p> <p>(22) 国際出願日 1996年11月22日(22.11.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/304129 1995年11月22日(22.11.95) JP 特願平8/192637 1996年7月23日(23.07.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋三丁目14番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 竹村 義(TAKEMURA, Makoto)[JP/JP] 木村 陽一(KIMURA, Youichi)[JP/JP] 高橋 寿(TAKAHASHI, Hisashi)[JP/JP] 木村 健一(KIMURA, Kenichi)[JP/JP] 宮内 智(MIYAUCHI, Satoru)[JP/JP] 大木 仁(OHKI, Hitoshi)[JP/JP] 〒134 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 森野 平, 外(HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーロアジア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: SUBSTITUTED AMINOCYCLOALKYLPYRROLIDINE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 置換アミノシクロアルキルピロリジン誘導体</p> <p>(57) Abstract Antibacterial drugs excellent in antibacterial activity and safety, comprising quinolone derivatives having various substituents including a substituted aminocycloalkylpyrrolidine and represented by general formula (I), salts thereof, or hydrates of both, wherein Q is formula (II) or (IV).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(IV)</p> </div> </div>		

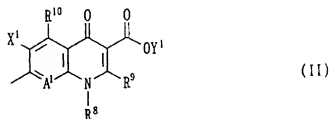
(57) 要約

抗菌活性に優れかつ安全性にも優れる抗菌薬を提供する。

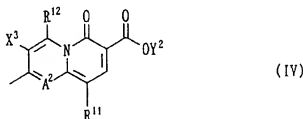
下記式 (I)



で表される置換アミノシクロアルキルピロリジン置換基として有し、さらに各種の置換基で置換されたキノロン誘導体およびその塩、並びにそれらの水和物。Qは、



または



である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	エスโตニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	GB	グレートブリテン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GE	ジョージア	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GU	グアム	MG	マダガスカル	SR	スリナム
BG	ブルガリア	HN	ホンデュラス	MR	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	IE	アイルランド	MT	マルタ共和国	TD	チャド
BR	ブラジル	IT	イタリア	ML	マリ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	JP	日本	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	KE	ケニア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	KG	キルギスタン	MW	マラウイ	TR	トルコ
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	KZ	カザフスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	LA	ラオス	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CO	コロンビア	LV	リトアニア	NO	ノルウェー	US	米国
CR	コスタリカ	LY	リビア	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	MA	モロッコ	PL	ポーランド	VN	ベトナム
DK	デンマーク	MC	モナコ	PT	ポルトガル	YU	ユーゴスラビア
		LI	スイス	RO	ルーマニア		

明 細 書

置換アミノシクロアルキルピロリジン誘導体

技術分野

- 5 本発明は、医薬、動物薬、水産用薬または抗菌性の保存剤として有用な抗菌性化合物に関し、さらにこの化合物を含有する抗菌薬、抗菌性製剤に関する。

背景技術

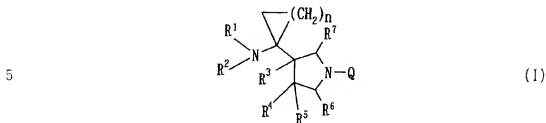
- 10 キノロン系合成抗菌剤は、ノルフロキサシンの発見以来抗菌活性や体内動態が改善され、ほぼ全身の感染症に有効な化学療法剤として数多くの化合物が臨床の場に供されている。

- しかしながら、近年、臨床の間ではこれらの薬剤に対する低感受性菌が増加しつつある。また、例えば β -ラクタム系抗生物質に非感受性の黄色ブドウ球菌(MRSA)の如く、キノロン系合成抗菌剤以外の薬剤に耐性の菌のなかにもキノロン系合成抗菌剤に低感受性の菌が増加している。したがって、臨床の場で有効性の高い薬剤が望まれていた。
- 15 さらに、非ステロイド性の炎症剤との服用で痙攣が誘発される副作用、あるいは光毒性の様な副作用等が明らかとなっており、より安全性の高いキノロンの開発も求められている。
- 20

発明の開示

- かかる事情に鑑み、本願発明者は、上記要件を満たす優れた化合物を提供すべく鋭意研究した結果、次に述べる、式(1)で表わされる置換アミノメチルピロリジン誘導体およびその塩が幅広い抗菌力を有し、特にグラム陽性菌、とりわけMRSA、を含むキノロン耐性菌に対して強力な抗菌活性を示すとともに、良好な体内動態、安全性をも兼ね備えていることを見出し、本発明を完成した。
- 25

すなわち本発明は、次の式（１）で表わされる化合物およびその塩、並びにそれらの水和物に関する：



（式中、 R^1 は、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表わし、 R^2 は、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表わすが、

10 このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基および炭素数 1 から 6 のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよく、

R^3 は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基または炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表わすが、

15

このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数 1 から 6 のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよく、

R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基または炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表わすが、

20

このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数 1 から 6 のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよく、

さらに R^4 と R^5 とは、一体化して、ヒドロキシミノ基、炭素数 3 から 6 のメチレン鎖（ピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成する）、または炭素数 1 から 6 のアルキルオキシミノ基となってもよい。

25

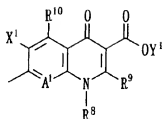
R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキ

ル基を表わし、

n は、1 から 3 の整数を表わし、

Q は、式 (I I)

5



(II)

[式中、R⁸ は、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基または炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基を表わし、

R⁹ は、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表わすが、さらに R⁸ と R⁹ とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は硫黄原子を構成原子として含んでもよく、更にこの環は炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。

X¹ は、ハロゲン原子または水素原子を表わし、

R¹⁰ は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよく。

A¹ は、窒素原子または式 (I I I)



(III)

(式中、 X^2 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表わすが、

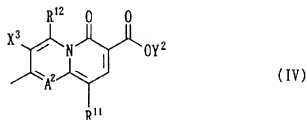
- 5 このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

さらにこの X^2 と R^8 とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。)

で表わされる部分構造を表わす。

Y^1 は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基または炭素数 1 から 6 のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表わす。]

20 または、式 (IV)



25

[式中、 R^{11} は、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置

置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基または炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基を表わし、

R^{12} は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

X^3 は、ハロゲン原子または水素原子を表わし、

A^2 は、窒素原子または式 (V)



(V)

(式中、 X^4 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

さらにこの X^4 と R^{11} とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。)

で表わされる部分構造を表わす。

Y^2 は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ジバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオ

キソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表わす。]

5 で表わされる部分構造を表す。]

さらに本発明は、式(1)において、Qが、式(III)で表わされる構造である上記の化合物およびその塩；

R¹ が、ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；

10 式(1)において、ハロゲノシクロプロピル基が、1, 2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；

式(1)において、ハロゲノシクロプロピル基が、立体化学的に単一な置換基である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；

15 式(1)において、ハロゲノシクロプロピル基が、(1R, 2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；

式(1)において、ハロゲノシクロプロピル基のハロゲン原子がフッ素原子である請求項6に記載に化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；

20 式(1)の化合物が、立体化学的に単一な化合物である上記の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物；

式(1)の化合物もしくはその塩、またはそれらの水和物を有効成分とする医薬；

25 式(1)の化合物もしくはその塩、またはそれらの水和物を有効成分とする抗菌薬または抗菌性製剤；

等に関するものである。

本発明の式(1)で表わされる化合物の置換基について述べる。

置換基R¹ は、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、

ここでアルキル基としては炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状いずれでもよい。アルキル基として好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。

- 置換基 R^2 は、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表わすが、
5 このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基および炭素数 1 から 6 のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

- ここでアルキル基としては、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状いずれでもよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。
10

- アルキル基上に水酸基が置換する場合、アルキル基は炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、また水酸基は、アルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数 3 までのものがよく、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。
15

アルキル基上にハロゲン原子が置換する場合、アルキル基は、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

- 20 アルキル基上にアルキルチオ基が置換する場合、アルキル基は、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、アルキルチオ基も炭素数 1 から 6 で直鎖状または分枝状のいずれでもよい。アルキルチオ基を有するアルキル基としては、アルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基が好ましく、またアルキルチオ基も炭素数 3 までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。
25

アルキル基上にアルコキシル基が置換する場合、アルキル基は、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよく、アルコキシル基も炭素数

1 から 6 で直鎖状または分枝状のものでよい。アルコキシル基を有するアルキル基としては、アルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシル基も炭素数 3 までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メトキシメチル基、エトキシメチル基、
5 メトキシエチル基を挙げることができる。

置換基 R^3 は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表わすが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数 1 から 6 のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。
10

ハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

アルキル基としては、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。

15 アルコキシル基としては、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメトキシル基、エトキシル基である。

アルキルチオ基としては、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基である。

20 水酸基を有する炭素数 1 から 6 のアルキル基は、直鎖状または分枝鎖状のものでよく、また水酸基の置換位置としてはアルキル基の末端の炭素原子に置換したものがより好ましい。水酸基の置換した炭素数 1 から 6 のアルキル基として好ましいものは、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基を挙げることができる。

25 ハロゲン原子を有するアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。アルキル基は、直鎖状または分枝鎖状のいずれのものでよい。

アルコキシル基を有する炭素数 1 から 6 のアルキル基において、いずれのアルキル基部分も直鎖状または分枝鎖状のものでよく、アルコキシメチル基ま

たはアルコキシエチル基が好ましい。さらに好ましくは、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基を挙げることができる。

置換基 R^4 および R^5 は、各々独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。

さらに R^4 と R^5 とが一体化して、ヒドロキシイミノ基、炭素数3から6のメチレン鎖（ピロリジン環とでスピロ環状構造を形成する）または炭素数1から6のアルキルオキシイミノ基となってもよい。

ハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基またはイソプロピル基である。

アルコキシル基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメトキシル基、エトキシル基である。

アルキルチオ基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基である。

水酸基を有する炭素数1から6のアルキル基は、直鎖状または分枝鎖状のものでよく、また水酸基の置換位置としては、アルキル基の末端の炭素原子に置換したものがより好ましい。水酸基の置換した炭素数1から6のアルキル基として好ましいものは、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基を挙げることができる。

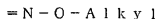
ハロゲン原子を有するアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。アルキル基は、直鎖状または分枝鎖状のいずれのものでよい。

アルコキシル基を有する炭素数1から6のアルキル基において、いずれのアルキル基部分も直鎖状または分枝鎖状のものでよく、アルコキシメチル基ま

たはアルコキシエチル基が好ましい。さらに好ましくは、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基を挙げることができる。

置換基 R^1 と R^3 が一体化してメチレン鎖が形成されるときは、新たに3から6員環の環が形成されて、ビロリジン環と共にスピロ環状構造が形成される。この新たに形成される環の大きさは、メチレン鎖として炭素数2または3のシクロプロピル環、シクロブチル環が好ましい。

また、 R^1 と R^3 が一体化してアルキルオキシミノ基

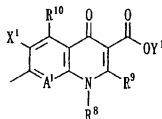


となる場合、アルキル基としては、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。アルキルオキシミノ基として好ましいものは、メトキシミノ基、エトキシミノ基である。

置換基 R^6 および R^7 は、各々独立して、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表わし、アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基である。

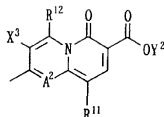
n は、整数の1から3を表わし、シクロプロパン環からシクロブタン環までの環でよい。本願発明化合物においては、この部分が環状構造であることが特徴である。この n としては、特に1が好ましい。

Q は、式 (I I)



(II)

または式 (I V)



(IV)

で表わされる縮合複素環系の部分構造である。

置換基 R^8 および R^{11} は、各々、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基または炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基である。

ここで、炭素数 1 から 6 のアルキル基としてはエチル基が特に好ましい。炭素数 2 から 6 のアルケニル基としては、ビニル基または 1-イソプロペニル基が好ましい。炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基としては 2-フルオロエチル基が好ましい。置換基を有していてもよい炭素数 3 から 6 の環状アルキル基としては、シクロプロピル基および 2-ハロゲノシクロプロピル基が好ましく、2-ハロゲノシクロプロピル基のハロゲン原子としてはフッ素原子が特に好ましい。

置換基を有していてもよいアリール基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、炭素数 1 から 6 の低級アルキル基、水酸基、アミノ基、ニトロ基、炭素数 1 から 6 の低級アルコキシル基等からなる群の基から選ばれる 1 から 3 までの基を置換基として有していてもよいフェニル基等が挙げられ、フェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基および 2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル基等が好ましい。

ヘテロアリール基は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 以上の異原子を含む芳香族複素環化合物から導かれる置換基である。ピリジ

ル基、ピリミジル基等を例示することができる。これらの環上の置換基としては、アルキル基やハロゲン原子等が好ましい。炭素数1から6のアルコキシル基としては、メトキシル基が好ましい。炭素数1から6のアルキルアミノ基としては、メチルアミノ基が好ましい。

- 5 置換基 R^{11} としては、環状アルキル基またはハロゲノシクロアルキル基が好ましい。これらのうちでもシクロプロピル基または2-ハロゲノシクロプロピル基が好ましい。このハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

- 置換基 R^9 は、水素原子または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすか、あるいは、 R^8 と R^9 とが母核の一部を含んで(R^8 が結合している窒素原子および R^9 が結合している炭素原子を含んで)環状構造を形成するように一体化してもよい。このようにして形成された環は、硫黄原子を環の構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。ここで形成される環は、4員環から6員環の大きさのものでよく、さらにこの環は、飽和でも、部分飽和でもあるいは不飽和のいずれであってもよい。
- 10 置換基 X^1 および X^2 は、各々、ハロゲン原子または水素原子であるが、ハロゲン原子の場合はフッ素原子が好ましい。これらのうちではフッ素原子または水素原子が置換基として好ましい。
- 15 置換基 R^{10} および R^{12} は、各々、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすが、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる
- 20 1以上の基を置換基として有していてもよい。

アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルケニル基としては、炭素数2から6の直鎖状または分

- 枝鎖状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては、炭素数 2 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は 1 から 3 でよい。アルコキシル基としては炭素数 1 から 6
- 5 ののものでよいが、好ましくはメトキシル基である。

置換基 R^{10} および R^{12} としては、アルキル基またはアミノ基が好ましく、これらのうちではメチル基または無置換のアミノ基が好ましい。

置換基 R^{10} または R^{12} が、アミノ基、水酸基またはチオール基の場合に、これらは通常使用されている保護基によって保護されていてもよい。

- 10 この様な保護基の例としては、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロ
- 15 アセチル基、ピパロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ペンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシペンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類又はアラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソブ
- 20 ロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類を挙げることができる。これらの置換基によって保護された置換基を有する化合物は、特に、製造中間体として好ましいものである。

A^1 が、式 (III)

25



(III)

で表わされる部分構造である場合、 X^2 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシシル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシシル基を表わす。このうちのアミノ
 5 基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

アルキル基としては、炭素数 1 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基およびエチル基である。アルケニル基としては、
 10 炭素数 2 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては、炭素数 2 から 6 の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は 1 から 3 でよい。アルコキシシル基としては、炭素数 1 から 6 のものでよいが、好ましくはメトキシシル
 15 基である。ハロゲノメトキシシル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は 1 から 3 でよい。

これらの置換基のうちではアルキル基またはアルコキシシル基が好ましい。さらに好ましいものはメチル基およびメトキシシル基である。

さらにこの X^2 と R^8 とは、母核の一部を含んで (R^8 が結合している窒素原子および X^2 が結合している炭素原子を含んで) 環状構造 (環の大きさは 4 員環から 7 員環であって、飽和であっても、部分飽和でも、不飽和であって
 20 てもよい。) を形成するように一体化してもよいが、この環は、酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を環の構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。

25 A^2 が、式 (V)



(V)

で表わされる部分構造である場合、 X^1 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基または炭素数1から6のアルコキシシル基を表わす。そしてこのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアルシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。

アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基およびエチル基である。アルケニル基としては、炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては、炭素数2から6の直鎖状または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。アルコキシシル基としては、炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシシル基である。ハロゲノメトキシシル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。

さらにこの X^1 と R^{11} とは、母核の一部を含んで (R^{11} が結合している窒素原子および X^1 が結合している炭素原子を含むように) 環状構造 (環の大きさは4員環から7員環であって、飽和であっても、部分飽和でも、不飽和であってもよい。) を形成するように一体化してもよいが、この環は、酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を環の構成原子として含んでもよく、更にこの環は炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。

A^1 が、式 (III)



(III)

で表わされる部分構造である場合、 R^{10} と X^2 の組み合わせとして好ましいものは、 R^{10} が、アミノ基、水素原子、水酸基または炭素数1から6のアルキル基で、 X^2 が、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲノメトキシ基または水素原子の場合である。

さらに好ましい組み合わせとしては、 R^{10} が、アミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^2 が、メチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子、ジフルオロメトキシ基または水素原子の場合である。

特に、好ましい組み合わせとしては、 R^{10} が、アミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^2 が、メチル基またはメトキシ基の場合である。

これらの R^{10} および X^2 に対して、 X^1 は、フッ素原子が好ましい。

置換基 X^1 および X^2 が各々ハロゲン原子の場合、 X^1 は、フッ素原子が特に好ましく、 X^2 は、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

A^2 が、式(V)



(V)

で表わされる部分構造である場合、 R^{12} と X^4 の組み合わせとして好ましいものは、 R^{12} が、アミノ基、水素原子、水酸基または炭素数1から6のアルキル基で、 X^4 が、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲノメトキシ基または水素原子の場合である。

さらに好ましい組み合わせとしては、 R^{12} が、アミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^4 が、メチル基、メトキシ基、フッ素原子、塩素原子、ジフルオロメトキシ基または水素原子の場合である。

特に、好ましい組み合わせとしては、 R^{12} が、アミノ基、水素原子、水酸基またはメチル基で、 X^4 が、メチル基またはメトキシ基の場合である。

置換基 X^3 および X^4 が各々ハロゲン原子の場合、 X^3 は、フッ素原子が特に好ましく、 X^4 は、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

次に R^8 のハロゲノシクロプロピル基について述べる。

置換するハロゲン原子としては、フッ素原子および塩素原子を挙げること
5 ができるが、特にフッ素原子が好ましい。

この部分での立体化学的な環境は、シクロプロパン環に関し、ハロゲン原子とピリドンカルボン酸部分がシス配置であるのが特に好ましい。

この R^8 のシス-2-ハロゲノシクロプロピル部分だけでいわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、これらのいずれにも強い抗菌活性と高い安全性
10 が認められた。

本発明化合物である式 (I) の化合物が、ジアステレオマーの存在する構造のものである場合、本発明化合物をヒトや動物に投与する際は単一のジアステレオマーからなるものを投与することが好ましい。この、『単一のジアステレオマーからなる』とは、他のジアステレオマーを全く含有しない場合
15 だけではなく、化学的に純粋である程度の場合をも含むと解される。つまり、物理定数や生理活性に対して影響がない程度であれば他のジアステレオマーが含まれていてもよいと解釈される。

また『立体化学的に単一な』とは、化合物等において不斉炭素原子が含まれるために、異性体関係となる複数種が存在する場合にそれらのうちの一
20 のみにて構成されたものであることを意味する。この場合においてもこの『単一性』に関しても上記と同様に考える。

本発明のピリドンカルボン酸誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてあるいはカルボキシル基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン
25 酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。

またカルボキシル基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カ

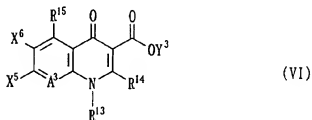
リウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリスー（ヒドロキシルメチル）アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類の何れでもよい。

- 5 またこれらのピリドンカルボン酸誘導体の遊離体や酸付加塩、カルボキシ基の塩は水和物として存在することもある。

一方、カルボン酸部分がエステルであるキノロン誘導体は、合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

また、プロドラッグとして用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-
10 イングニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルメチルエステルそして、3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキシアルキルエステルを挙げることができる。

式(1)で表わされる本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、
20 その好ましい一例を挙げれば、例えば、式(VI)



25 [式中、X⁵ は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基または炭素数1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル等の、脱離基として機能する置換基を表わし、

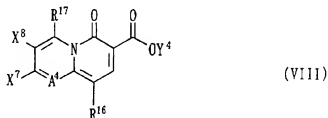
Y³ は、式 (I I) で定義した Y¹ であるか、または式 (V I I)



- 5 (式中、Y³¹およびY³²は、フッ素原子あるいは炭素数2から5のアルキルカルボニルオキシ基を表わす。)

で表わされる基であり、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、A³ およびX⁶ は、式 (I I) で定義した、対応する位置に存在しているR⁸、R⁹、R¹⁰、A¹ 及びX¹ と同じである]

- 10 で表わされる化合物、または、式 (V I I I)



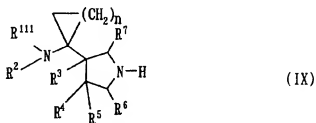
15

[式中、X⁷ は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基または炭素数1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の、脱離基として機能する置換基を表わし、R¹⁶、R¹⁷、A⁴、X⁸ およびY⁴ は、式 (I V) で定義した、対応する位置に存在しているR¹¹、R¹²、A²、X³ およびY² と同じである。]

20

で表わされる化合物を、

式 (I X)



25

[式中、R¹¹¹ は、式 (I) で定義したR¹ と同じであるかまたはアミノ基

の保護基を表わし、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および n は、式 (I) で定義した、対応する位置に存在しているものと同じである。}

で表わされる化合物あるいはその酸付加塩と反応させることによって製造することができる。

- 5 反応は、溶媒を使用し、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応条件下で不活性であればよく、例えば、ジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、水、3-メトキシブタノールまたはこれらの混合物をあげるこ
10 とができる。

反応は、無機塩基または有機塩基のような酸受容体、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩または炭酸水素塩、あるいはトリエチルアミン、ピリジンあるいは1, 8-ジアザビシクロウンデセン等の存在下で行うのが好ましい。

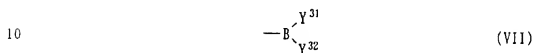
- 15 反応温度は、通常、室温ないし200℃の温度範囲でよいが、好ましくは、およそ、25℃から150℃の範囲である。反応時間は15分から48時間でよいが、通常は30分から2時間で完結する。

- アミノ基の保護基としては、この分野で通常使用されている保護基であればよく、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエ
20 トキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基等、第三ブチル基、ベンジル基
25 、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類、またはアラルキル基類、メトキシメチル基、第三ブトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル

基、第三ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類を挙げることができる。

5 Y^3 および Y^4 が、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基または炭素数 1 から 6 のアルキレン基とフェニル基から構成されるフェニルアルキル基の場合、一般にカルボン酸エルテルの加水分解に用いる酸性または塩基性条件下で処理することによって相当するカルボン酸に変換することができる。

Y^3 が、式 (V I I)



で表わされる構造の場合、化合物 (V I) と化合物 (I X) を反応させた後、酸性または塩基性条件下で処理することにより相当するカルボン酸に変換することができる。

15 また、脱保護が必要な場合は、保護基に対応した適当な条件で保護基を除去して式 (I) で示される目的化合物を得ることができる。

本発明の化合物は、強い抗菌作用を有することから人体、動物および魚類用の医薬として或は農薬や食品の保存剤として使用することができる。

20 本発明の化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は、成人一日当たり 50 mg から 1 g、好ましくは 100 mg から 300 mg の範囲である。

また動物用としての投与量は、投与の目的（治療であるか、あるいは予防であるか等）、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重 1 kg 当たり 1 mg から 200 mg、好ましくは 5 mg から 100 mg の範囲である。

25 この一日量を一日 1 回、あるいは 2 から 4 回に分けて投与する。また一日量は、必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明の化合物は、各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して

活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減することができる。

本発明の化合物が有効なバクテリア類又はバクテリア様微生物類として、ブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を例示することができる。

またこれらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛嚢炎、せつ、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集嚢性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙管炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を例示することができる。

また本発明の化合物は、動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えば、エシエリキア属、サルモネラ属、パストツレラ属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等にも有効である。具体的な疾病名を例示すると、鳥類では大腸菌症、ひな白痢、鶏バラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、パストツレラ症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性表皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコプラズマ感染症、牛肺炎、乳房炎等、犬では大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の

下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げることができる。

本発明の化合物からなる抗菌製剤は、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法によって調製できる。本発明化合物を主剤とする抗菌製剤の剤型としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

注射剤としては、製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一投与量を一容器に収納してもよく、また多投与量を同一の容器に収納してもよい。

また外用製剤として、溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローションおよびスプレー等を例示できる。

固形製剤としては、活性化合物とともに製剤学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては、溶液、懸濁液および乳液剤等を挙げることができるが、添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

本発明の化合物を動物に投与する方法としては、直接あるいは飼料中に混合して経口的に投与する方法、また一旦溶液とした後、直接もしくは飲水、飼料中に添加して経口的に投与する方法、注射によって投与する方法等を例示することができる。

本発明の化合物を動物に投与するための製剤としては、この分野に於いて通常用いられている技術によって、適宜、散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液剤あるいは注射剤とすることができる。

次に製剤処方例を示す。

製剤例 1. [カプセル剤] :

	実施例 3 の化合物	1 0 0 . 0	m g
	コーンスターチ	2 3 . 0	m g
	C M C カルシウム	2 2 . 5	m g
5	ヒドロキシメチルセルロース	3 . 0	m g
	ステアリン酸マグネシウム	1 . 5	m g
	総計	1 5 0 . 0	m g

製剤例 2. [溶液剤] :

10	実施例 5 の化合物	1 ~ 1 0	g
	酢酸又は水酸化ナトリウム	0 . 5 ~ 2	g
	パラオキシ安息香酸エチル	0 . 1	g
	精製水	8 8 . 9 ~ 9 8 . 4	g
	計	1 0 0	g

15

製剤例 3. [飼料混合用散剤] :

	実施例 7 の化合物	1 ~ 1 0	g
	コーンスターチ	9 8 . 5 ~ 8 9 . 5	g
	経質無水ケイ酸	0 . 5	g
20	計	1 0 0	g

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を実施例と参考例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。また、目的化合物の抗菌活性の試験方法は、日本化学療法学会指定の標準法に準じて行い、その結果をMIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) で表に示した。

[参考例 1-1]

(E) - エチル 3 - (1 - 第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピ

ル) プロペノアート

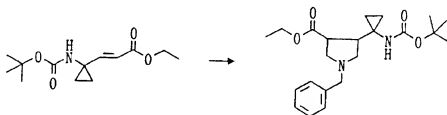
- 5 1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロパンカルバルデヒド (10.99 g, 59.3 mmol) および (カルベトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (27.6 g, 75.2 mmol) をジクロロメタン (300 ml) に溶解して4時間加熱還流後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1を用いた溶出部から9.23 g (61%) の標記の化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.48 (1H, d, J=15.62 Hz), 5.84 (1H, d, J=15.62 Hz), 5.00 (1H, brs), 4.18 (2H, q, J=7.33 Hz), 1.45 (9H, s), 1.28 (3H, t, J=7.33 Hz), 1.28 (2H, brs), 1.16 (2H, brs).

[参考例 1-2]

エチル トランス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) ピロリジン-3-カルボキシレート

20



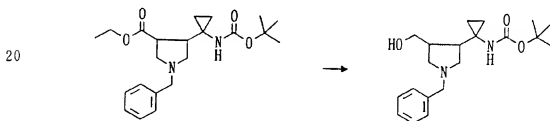
- (E)-エチル 3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) プロペノアート (2.91 g, 11.38 mmol) および N-ベンジル-N-(n-ブトキシメチル) トリメチルシリルメチルアミン (7.43 g, 26.59 mmol) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン 1M 溶液 (2.66 ml, 2

、66 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1を用いた溶出部から得た油状物質をクロロホルム-n-ヘキサンより結晶化し、白色針状晶3.06g(69%)の標記の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34-7.21 (5H, m), 5.14 (1H, br s), 4.13 (2H, q, $J=7.33\text{ Hz}$), 3.60 and 3.56 (2H, AB d, $J=13.19\text{ Hz}$), 3.21-3.11 (1H, m), 2.87-2.76 (1H, m), 2.75-2.64 (1H, m), 2.55-2.45 (1H, m), 2.43-2.33 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.25 (2H, t, $J=7.33\text{ Hz}$), 0.98-0.88 (1H, m), 0.86-0.73 (2H, m), 0.72-0.63 (1H, m).

[参考例1-3]

トランス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-ヒドキシメチルピロリジン



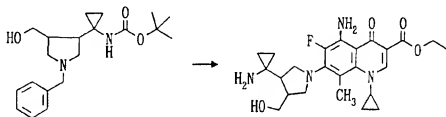
窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(381 mg, 9.54 mmol)を無水テトラヒドロフラン(30 ml)に懸濁して氷冷下、エチルトランス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)ピロリジン-3-カルボキシレート(1.24 g, 3.18 mmol)の無水テトラヒドロフラン(10 ml)溶液を15分間で滴下した

。同温にて4時間攪拌後、反応液に氷冷水を徐々に加えた。反応懸濁液をセライト濾過(クロロホルム洗浄)し、有機層を分取した。水層をクロロホルム(50 ml × 2)で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去し標記の化合物、1.12 g (>99%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.23 (5H, m), 5.01 (1H, brs), 3.61 (2H, brs), 3.59 (2H, s), 2.95–2.87 (1H, m), 2.63–2.49 (2H, m), 2.37–2.27 (1H, m), 1.98–1.88 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.25 (2H, t, $J = 7.33 \text{ Hz}$), 0.94–0.84 (1H, m), 0.84–0.70 (2H, m), 0.70–0.62 (1H, m).
- 10

[実施例1]

- 5-アミノ-7-〔トランス-4-(1-アミノシクロプロピル)-3-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 15



20

トランス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン(1.10 g, 3.18 mmol)をエタノール(50 ml)に溶解し、水酸化パラジウム(500 mg)を加え、水素雰囲気下室温にて1.5時間攪拌した。反応懸濁液をセライト濾過(エタノール洗浄)して溶媒を留去した。残留物および5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(471 mg, 1.60 mmol)をジメチルスルホキシド(20 ml)に溶解し、窒素雰囲気下、トリエチ

25

ルアミン (5 ml) を加え、150℃にて19時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に10%クエン酸水溶液 (50 ml) を加え、クロロホルム (50 ml × 2) で抽出して抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (5 ml) を加え1時間攪拌した。ここに水 (50 ml) を加えクロロホルム (50 ml × 2) で洗浄した。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてpH12.00に調整し、クロロホルム (50 ml × 2) で洗浄した。最後に1規定塩酸にて水層をpH7.40に調整し、クロロホルム (300 ml × 5) にて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記の化合物165 mg (38%) を得た。

融点: 179-182℃

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (1H, s), 4.06-3.97 (1H, m), 3.85-3.79 (1H, m), 3.68-3.48 (4H, m), 3.47-3.39 (1H, m), 2.50-2.40 (1H, m), 2.42 (3H, s), 1.79-1.70 (1H, m), 1.17-1.03 (2H, m), 0.82-0.67 (2H, m), 0.67-0.46 (4H, m).

元素分析値: C₂₂H₂₇FN₄O₄ として

計算値: C, 61.38; H, 6.32; N, 13.01

20 実測値: C, 61.15; H, 6.31; N, 12.78

[参考例 2-1]

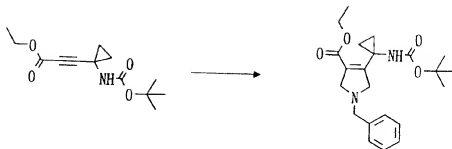
エチル 3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル) プロピオラート



窒素雰囲気下、クロロメチルトリメチルホスホニウム クロリド (5.1

- 5 6 g, 14.85 mmol) を無水テトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁し、内温を -55℃ に冷却後、*n*-ブチルリチウムの 1.68 M、*n*-ヘキサン溶液 (8.87 ml, 14.90 mmol) を 5 分間で滴下した。反応懸濁液を氷冷下にて 30 分、室温にて 3 時間攪拌した後、内温を -55℃
- 10 に冷却した。この反応懸濁液に 1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロパンカルバルデアルデヒド (2.498 g, 13.50 mmol) を無水テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した溶液を 10 分間で滴下後、-50℃ で 1 時間、次いで氷冷下にて 30 分間攪拌した。反応懸濁液を -78℃ に冷却し、1.68 M、*n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (17.68 ml, 29.70 mmol) を 10 分間で滴下後、-78℃ で 20 分間攪拌した。この反応懸濁液にエチルクロロホルマート (1.61 ml, 16.88 mmol) を滴下後、反応懸濁液を -78℃ で 1.5 時間、氷冷下にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応懸濁液に飽和食塩水 (30 ml) を加え、有機層を分取後、水層をジエチルエーテル (30 ml × 2) で抽出し、合
- 15 わせた有機層を飽和食塩水 (30 ml) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 を用いた溶出部から 2.178 g (63.9%) の標記の化合物を無色油状物として得た。
- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.04 (b r s, 1H), 4.27 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.16 Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.06 (m, 2H).
- [参考例 2-2]
- 25 エチル 1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-ピロリン-3-カルボキシラート

5

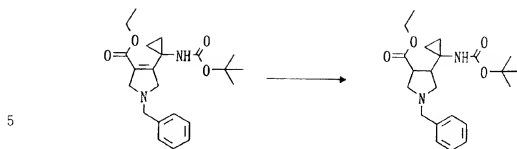


N-ベンジル-N-(n-ブトキシメチル)トリメチルシリルメチルアミン (2.006 g, 7.176 mmol)、およびエチル 3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)プロピオラート (1.136 g, 4.485 mmol) を乾燥したジクロロメタン (9 ml) に溶解し、室温で攪拌下、1.0 M トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 (0.72 ml, 0.72 mmol) を加え、反応液を 3 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (20 ml) を加え、ジクロロメタン (20 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 (30 ml) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムを用いた溶出部から 1.49 g (83.6%) の標記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.11 (m, 5H), 5.17 (br s, 1H), 4.12 (q, J=6.83 Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.24 (t, J=6.83 Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.01 (m, 2H).

[参考例 2-3]

エチル シス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)ピロリジン-3-カルボキシラート



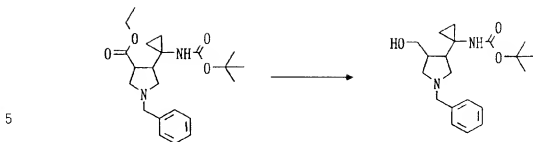
窒素気流下、ビス(ビシクロ[2.2.1]ヘプター-2,5-ジエン)ロジウム(I)パークロラート(54.5mg, 0.14mmol)、および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(67.4mg, 0.17mmol)を乾燥、脱気したメタノール(25ml)に溶解し、室温で10分間攪拌した。この触媒溶液にエチル 1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-ピロリン-3-カルボキシラート(1.090g, 2.820mmol)を乾燥、脱気したメタノール(15ml)に溶解した溶液を加え、この反応液を水素雰囲気下(1kg/cm²)、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に活性炭(1g)を加え、室温にて30分間後、セライトを通じて濾過(メタノール洗浄)し、濾液を減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1を用いた溶出部から1.071g(97.8%)の標記の化合物を無色結晶として得た。

20 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.19(m, 5H), 5.07(b r s, 1H), 4.13(q, J=7.33Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 2.87(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.79(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.23(t, J=7.33Hz, 3H), 0.85(m, 2H), 0.69(m, 2H).

25

[参考例2-4]

シス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン



窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（195.6 mg, 5.15
3 mmol）を無水テトラヒドロフラン（40 ml）に懸濁し、 -15°C に
て攪拌下、エチル シス-1-ベンジル-4-（1-第三級ブトキシカルボ
10 ニルアミノシクロプロピル）ピロリジン-3-カルボキシレート（1.00
1 g, 2.577 mmol）を無水テトラヒドロフラン（10 ml）に溶解
した溶液を15分間で滴下した。反応懸濁液を氷冷下にて3.5時間攪拌後
、冷却水（5 ml）を徐々に加え、更に室温にて15分間攪拌した。反応懸
濁液をセライトを通じて濾過（ジエチルエーテル洗浄）し、濾液を減圧濃縮
15 、乾燥して、833.9 mg（93.4%）の標記の化合物を無色油状物と
して得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ : 7.39–7.00 (m, 5H), 5.10 (br s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.94 (br s, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.90 (m, 1H), 0.74–0.61 (m, 3H).

20

【参考例2-5】

シス-4-（1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル）-3-ヒドロキシメチルピロリジン

25



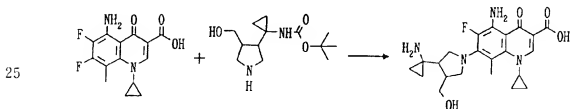
5

シス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロ
 プロピル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン(820, 1mg, 2.37
 6mmol)をメタノール(50ml)に溶解し、5%パラジウム炭素触媒
 (水分; 55.6%, 750mg)を加えた後、水素加圧下(4.5kg/
 10 cm²)一昼夜攪拌した。触媒をセライト濾過(メタノール洗浄)により除
 去後、濾液を減圧濃縮して578.8mg(91.0%)の標記の化合物を
 白色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 5.05(b r s, 1H),
 , 3.72(m, 2H), 3.15(m, 2H), 2.82(m, 2H),
 15 2.29(m, 1H), 1.94(b r, 2H), 1.76(m, 1H),
 1.42(s, 9H), 0.92(m, 2H), 0.82(m, 1H), 0.
 , 61(m, 1H)。

[実施例 2]

5-アミノ-7-[シス-4-(1-アミノシクロプロピル)-3-ヒドロ
 20 キシメチル-1-ピロリジン]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1
 , 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



25

シス-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3

ーヒドロキシメチルピロリジン (550.1 mg, 2.146 mmol) をジメチルスルホキシド (15 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.5 ml)、5-アミノ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (300.2 mg, 1.020 mmol) を加え、窒素雰囲気下、150℃の油浴中で22時間攪拌した。放冷後、ジメチルスルホキシドを減圧留去し、残留物をクロロホルム (100 ml) に溶解後、10%クエン酸水溶液 (100 ml), 次いで飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、氷冷下で残留物に濃塩酸 (10 ml) を滴下し、1時間攪拌した。反応水溶液をジクロロメタン (20 ml × 4) 洗浄後、水層を15%水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とし、ジクロロメタン (20 ml × 2) で洗浄した。この水溶液を1N塩酸にてpH 7.2に調整し、クロロホルム (100 ml × 4) にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた粗生成物を2-プロパノール-ジイソプロピルエーテル系で再結晶精製し、得られた結晶を70℃にて18時間減圧乾燥して112.4 mg (25.6%) の標記の化合物を黄色結晶として得た。

融点: 158.8-159.9℃ (分解)

¹H-NMR (400 MHz, O.1N-NaOD) δ: 8.39 (s, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.80 (dd, J=11.23, 5.37 Hz, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.51 (d, J=7.32, 2 H), 3.41 (t, J=7.81 Hz, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.71 (q, J=7.81, 1 H), 1.18 (m, 2 H), 0.74 (m, 1 H), 0.70 (m, 1 H), 0.55 (m, 4 H).

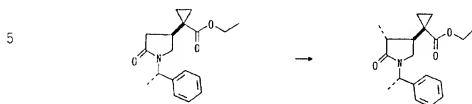
元素分析値: C₂₂H₂₇FN₄O₄ として

計算値: C, 61.38; H, 6.32; N, 13.02

実測値: C, 61.25; H, 6.32; N, 12.74

[参考例 3-1]

(3R, 4S)-4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-メ
チル-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピロリドン



以下の反応は窒素雰囲気下で行った。ジイソプロピルエチルアミン (1
37 ml, 9.75 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (40 ml) に
10 -78℃にてn-ブチルリチウム (5.39 ml, 1.68 N, n-ヘキサ
ン溶液, 9.06 mmol) を滴下した後、0℃まで昇温し、30分間攪拌
した。これに-78℃にて(4S)-4-(1-エトキシカルボニルシクロ
プロピル)-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.
10 g, 6.97 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を滴下
15 した。さらに15分間攪拌後、ヨウ化メチル (2.17 ml, 34.8 mm
ol) を滴下し、0℃まで昇温しながら30分間攪拌した。反応終了後、氷
冷下にて飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 ml) を加えた後、テトラヒ
ドロフランを留去した。残留物をクロロホルム (150 ml × 3) で抽出し
、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残留物をシリカ
20 ゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 160 ml, 酢酸エチル:ヘキ
サン = 2:3) にて精製し、標記の化合物 1.90 g (87%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.67-0.75 (2H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.33 Hz), 1.14-1.19 (2H, m), 1.24 (3H, d, J = 7.33 Hz), 1.52 (3H, d, J = 7.33 Hz), 1.98 (1H, q, J = 9.03 Hz), 2.
25 40 (1H, dq, J = 9.03, 7.33 Hz), 2.84 (1H, t, J = 9.03 Hz), 3.39 (1H, t, J = 9.03 Hz), 3.95-4.06 (2H, m), 5.53 (1H, q, J = 7.33 Hz), 7.

28-7. 35 (5H, m).

[参考例 3-2]

(3R, 4S)-4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-メ
チル-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン

5



(3R, 4S)-4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-
10 メチル-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピロリドン (1.85
g, 5.87 mmol) をベンゼン (100 ml) に溶解し、ローソン (L
awesson) 試薬 (1.31 g, 3.24 mmol) を加え 20 分間加
熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマ
15 トグラフィー (シリカゲル 160 ml, 酢酸エチル:ヘキサン=1:4) に
て精製し、標記の化合物 1.80 g (92%) を得た。

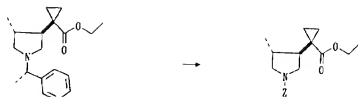
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.63-0.69 (2H
20 , m), 1.11 (3H, t, J=7.08 Hz), 1.15-1.18 (2H, m),
1.41 (3H, d, J=7.32 Hz), 1.58 (3H, d, J=6.84 Hz),
2.02-2.08 (1H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.11 (1H, dd, J=7.81, 11.23 Hz),
3.65 (1H, dd, J=8.79, 11.23 Hz), 3.95-4.06 (2H, m),
6.44 (1H, q, J=6.84 Hz), 7.28-7.39 (5H, m).

[参考例 3-3]

25 (3S, 4R)-3-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-4-メ
チル-1-[(S)-1-フェニルエチル]ピロリジン



- 5 (3S, 4R)-3-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-4-
メチル-1-[(S)-1-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン (1
80 g, 5.43 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解し、ラネ
ーニッケル (10 ml) を加え 1 時間 30 分加熱還流した。反応終了後、反
応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をクロロホルム (10
10 0 ml) に溶解し、10%アンモニア水溶液 (100 ml)、水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾
燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリ
カゲル 160 ml, 酢酸エチル:ヘキサン=1:1) にて精製し、標記の
化合物 558 mg (34%) を得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.75-0.83 (2H, m), 1.02 (3H, d, $J=6.84$ Hz), 1.11-1.14 (2H, m), 1.21 (3H, t, $J=7.08$ Hz), 1.30 (3H, d, $J=6.59$ Hz), 1.70-1.78 (1H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 2.19 (1H, dd, $J=6.35, 9.03$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J=9.03, 6.83$ Hz), 2.58 (1H, t, $J=8.55$ Hz), 2.67 (1H, t, $J=8.55$ Hz), 3.13 (1H, q, $J=6.59$ Hz), 4.05-4.11 (2H, m), 7.21-7.33 (5H, m).
- [参考例 3-4]
- 25 (3S, 4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-4-メチルピロリジン



- 5 (3 S, 4 R) - 3 - (1-エトキシカルボニルシクロプロピル) - 4 -
 メチル - 1 - [(S) - 1-フェニルエチル] ピロリジン (1. 24 g, 4
 . 13 mmol) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、クロルギ酸ベン
 ジル (0. 766 ml, 5. 37 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応
 10 液を1時間30分加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残留物をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 ml, 酢酸エチル : ヘ
 キサン = 1 : 4) にて精製し、標記の化合物 1. 17 g (88%) を得た。

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0. 69-0. 77 (2 H, m), 1. 04 (3 H, dd, J = 6. 83, 7. 81 Hz), 1. 20-1. 26 (5 H, m), 1. 75-1. 87 (1 H, m), 2. 27-2. 37 (1 H, m), 2. 91 (1 H, dt, J = 2. 93, 10. 25 Hz), 3. 32 (1 H, dd, J = 10. 74, 21. 49 Hz), 3. 59-3. 75 (2 H, m), 4. 07-4. 13 (2 H, m), 5. 12 (2 H, s), 7. 21-7. 33 (5 H, m).

[参考例 3-5]

- 20 1 - [(3 S, 4 R) - 1-ベンジルオキシカルボニル - 4-メチル - 3 -
 ピロリジン] シクロプロパンカルボン酸



25

- (3 S, 4 R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (1-エトキシカルボニルシクロプロピル) - 4 - メチルピロリジン (1. 17 g, 3. 66 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム

- 水溶液 (11 ml) を加え、8 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去して残留物に 0.5 規定塩酸水溶液 (30 ml) を加えた。これを酢酸エチル (50 ml × 3) にて抽出し、有機層を水 (50 ml) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 ml) の順にて洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去し、標記の化合物 1.20 g を定量的に得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.77–0.85 (2H, m), 1.05 (3H, t, $J=6.84$ Hz), 1.25–1.35 (2H, m), 1.69 (1H, q, $J=9.57$ Hz), 2.34–2.46 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J=6.35, 9.57$ Hz), 3.39 (1H, t, $J=10.26$ Hz), 3.59–3.75 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.30–7.38 (5H, m).

[参考例 3–6]

(3R, 4R)–1–ベンジルオキシカルボニル–3–(1–第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)–4–メチルピロリジン

15



- 1–[(3S, 4R)–1–ベンジルオキシカルボニル–4–メチル–3–ピロリジン]シクロプロパンカルボン酸 (1.20 g, 3.66 mmol) を第三級ブチルアルコール (50 ml) に溶解し、ジフェニルリン酸アジド (0.946 ml, 4.39 mmol) およびトリエチルアミン (1.02 ml, 7.32 mmol) を加え、19 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 120 ml, 酢酸エチル:ヘキサン=1:2) にて精製し、標記の化合物 0.793 g (58%) を得た。

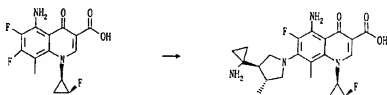
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.52–0.60 (1H, m), 0.70–0.82 (2H, m), 0.90–1.01 (1H, m)

), 1.15 (3H, d, J=5.37 Hz), 1.41 (9H, s), 1.43-1.50 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.91 (1H, dt, J=5.86, 10.26 Hz), 3.28 (1H, t, J=10.26 Hz), 3.57-3.73 (2H, m), 4.80 (1H, d, J=7.82 Hz), 5.12 (2H, s), 7.29-7.37 (5H, m).

[実施例 3]

5-アミノ-7-[(3R, 4R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-4-メチル-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

15



20

25

(3R, 4R)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-4-メチルピロリジン (793 mg, 2.12 mmol) をエタノール (50 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (790 mg) を加え 5 気圧にて水素添加した。反応終了後、5%パラジウム炭素を濾去し、エタノールを留去した。残留物をジメチルスルホキシド (8 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2 ml)、5-アミノ-6, 7-ジフルオロ-1-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (330 mg, 1.06 mmol) を加え 150℃にて 18 時間攪拌した。反応終了後、ジメチルスルホキシドを留去し、残留物にクロロホルム (100 ml) を加え、10%クエン酸 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。

- 残留物に水冷下、濃塩酸（10 ml）を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応終了後、反応液をジクロロメタン（20 ml）にて洗浄した。水層を水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後塩酸にてpH 7.4に調整し、クロロホルム（100 ml × 4）にて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝3：1混合液の下層で展開後かきとったシリカゲルを同溶媒にて抽出した。溶媒を留去し、得られた残留物を1規定の塩酸水溶液（6 ml）に溶解し、室温にて10分間攪拌した。溶媒を留去後、得られた組成積体をイソプロピルアルコールより再結晶し、20.1 mg（4%）の標記の化合物を得た。

融点：203-205℃（分解）

$[\alpha]_D^{24} = -162.93$, ($c = 0.205$, 0.1 N水酸化ナトリウム水溶液)。

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N-NaOD) δ : 0.35-0.41 (1H, m), 0.48-0.60 (3H, m), 1.10-1.15 (1H, m), 1.12 (3H, d, $J = 6.35$ Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.18-2.24 (1H, m), 3.30 (1H, t, $J = 8.55$ Hz), 3.29-3.51 (2H, m), 3.76-3.78 (1H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 4.96 (1H, dm, $J = \text{Hz } 65.91$), 8.25 (1H, d, $J = 2.93$ Hz)。

元素分析値； $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_9 \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ として：

計算値；C, 53.77；H, 6.05；N, 11.40

実測値；C, 53.68；H, 6.05；N, 11.12

- 25 [参考例 4-1]

4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(R)-ヒドロキシ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン



- 5 窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (3.93 ml, 28.0 mmol) を無水テトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した後、1.69 M、*n*-ブチリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (15.9 ml, 26.9 mmol) を10分間で滴下した。反応液を 0°C にて20分間攪拌した後、 -78°C に冷却し、4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロ
- 10 プロピル)-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (6.74 g, 22.4 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (40 ml) を15分間で滴下した。反応液を -78°C にて10分間攪拌した後、同温にて乾燥した酸素を用いて系内を酸素雰囲気とした。反応液を -78°C にて20分間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加えた。これを室温まで昇温した後、有機層を分取した。水層をジエチルエーテル (200 ml \times 2) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 を用いた溶出部から5.21 g (73%) の標記の化合物を無色油状物として得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86-0.96 (2H, m), 1.13 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 1.18-1.30 (2H, m), 1.56 (3H, d, $J=6.92\text{ Hz}$), 2.38 (1H, dd, $J=18.06, 9.28\text{ Hz}$), 2.81 (1H, t, $J=9.28\text{ Hz}$), 3.50 (2H, t, $J=9.28\text{ Hz}$), 3.99-4.07
- 25 (2H, m), 4.11 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 5.48 (1H, q, $J=6.92\text{ Hz}$), 7.26-7.36 (5H, m).

[参考例 4-2]

3-(R)-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-4-(S)-(1-エト

キシカルボニルシクロプロピル) - 1 - [1 - (S) - フェニルエチル] - 2 - ピロリドン



4 - (S) - (1 - エトキシカルボニルシクロプロピル) - 3 - (R) -
 ヒドロキシ - 1 - [1 - (S) - フェニルエチル] - 2 - ピロリドン (7.
 26 g, 22.87 mmol) を無水ジメチルホルムアミド (75 ml) に
 10 溶解し、イミダゾール (3.90 g, 57.3 mmol) を加えた後、室温
 にて 10 分間攪拌した。これに第三級ブチルクロジメチルシラン (4.3
 2 g, 28.7 mmol) を加え、4 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、
 残留物を酢酸エチル (300 ml) に溶解し、水 (150 ml)、飽和重
 曹水 (150 ml × 5)、飽和食塩水 (150 ml) の順に洗浄後、無水硫
 15 酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシ
 ュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 6 :
 1 を用いた溶出部から 8.74 g (88%) の標記の化合物を無色油状物と
 して得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.043 (3H, s),
 20 0.122 (3H, s), 0.54 - 0.63 (1H, m), 0.79 (9
 H, s), 0.95 (3H, t, J = 7.08 Hz), 1.03 - 1.15
 (3H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.98 Hz), 1.61 - 1.
 90 (1H, m), 2.83 (1H, t, J = 9.28 Hz), 3.13 (
 1H, t, J = 9.28 Hz), 3.81 - 3.90 (2H, m), 4.4
 25 8 (1H, d, J = 9.28 Hz), 5.36 (1H, q, J = 6.96 H
 z), 7.14 - 7.19 (5H, m).

[参考例 4 - 3]

3 - (R) - 第三級ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - (S) - (1 - エト

キシカルボニルシクロプロピル) - 1 - [1 - (S) - フェニルエチル] -
2 - ピロリジンチオン



3 - (R) - 第三級ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - (S) - (1 - エ
トキシカルボニルシクロプロピル) - 1 - [1 - (S) - フェニルエチル]
- 2 - ピロリドン を乾燥ベンゼン (200 ml) に溶解し、ローソン (La
10 wesson) 試薬 (4.49 g, 11.1 mmol) を加え、3 時間加熱
還流した。反応液を放冷後、ベンゼンを減圧留去し、残留物をフラッシュシ
リカゲルクロマトグラフィーに付し、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 を
用いた溶出部から 7.96 g (88%) の標記の化合物を淡黄色油状物として
得た。

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.176 (3H, s),
0.327 (3H, s), 0.63-0.68 (1H, m), 0.92-0.
.95 (1H, m), 0.95 (9H, s), 1.11 (3H, t, J = 7
.08 Hz), 1.15-1.20 (1H, m), 1.29-1.34 (1
H, m), 1.58 (3H, d, J = 6.84 Hz), 1.68-1.79
20 (1H, m), 3.27 (1H, t, J = 10.74 Hz), 3.44 (1
H, dd, J = 10.74, 8.79 Hz), 3.99-4.01 (2H,
m), 4.93 (1H, d, J = 8.30 Hz), 6.38 (1H, q, J
= 6.84 Hz), 7.44-7.46 (5H, m).

[参考例 4 - 4]

25 3 - (S) - 第三級ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - (R) - (1 - エト
キシカルボニルシクロプロピル) - 1 - [1 - (S) - フェニルエチル] ピ
ロリジン



- 5 3-〈R〉-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-4-〈S〉-(1-エ
トキシカルボニルシクロプロピル)-1-[1-〈S〉-フェニルエチル]
-2-ピロリジンチオン(7.96g, 17.74mmol)を無水エタノ
ール(490ml)に溶解し、ラネーニッケル触媒(25ml)を加えた後
、40分間加熱還流した。触媒をセライト濾過(エタノール洗浄)により除
10 去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をクロロホルム(400ml)に溶解し
、10%アンモニア水溶液(300ml)、水(300ml)、飽和食塩水
(300ml)の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、
濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付
し、n-ヘキサン：酢酸エチル=6：1を用いた溶出部から5.48g(7
15 4%)の標記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 0.023(3H, s),
0.038(3H, s), 0.61-0.64(1H, m), 0.83-0.
85(1H, m), 0.84(9H, s), 1.11-1.13(2H,
m), 1.17(3H, t, J=7.33Hz), 1.29(3H, d, J
20 =6.83Hz), 1.74-1.79(1H, m), 2.35(1H, t
, J=9.27Hz), 2.62-2.67(1H, m), 2.74-2.
77(1H, m), 3.16(1H, q, J=6.51Hz), 4.00-
4.06(2H, m), 4.33-4.37(1H, m), 7.23-7.
30(5H, m).

25 [参考例4-5]

1-ベンジルオキシカルボニル-3-〈S〉-第三級ブチルジメチルシリル
オキシ-4-〈R〉-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)ピロリジ
ン

5



10

3-(S)-第三級ブチルジメチルシリルオキシ-4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[1-(S)-フェニルエチル]ピロリジン (5.48 g, 13.15 mmol) を乾燥ジクロロメタン (120 ml) に溶解し、氷冷下、クロルギ酸ベンジル (3.76 ml, 26.3 mmol) を滴下した。反応液を2時間加熱還流した後、ジクロロメタンを減圧留去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1を用いた溶出部から4.52 g (77%) の標記の化合物を無色油状物として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.049 (6H, s), 0.66-0.71 (1H, m), 0.87 (9H, s), 0.93-0.97 (1H, m), 1.04-1.08 (1H, m), 1.22 (3H, t, $J=3.42\text{ Hz}$), 1.36-1.39 (1H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 3.08 (1H, t, $J=8.29\text{ Hz}$), 3.43 (1H, q, $J=10.42\text{ Hz}$), 3.60-3.82 (2H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 5.10-5.18 (2H, m), 7.29-7.35 (5H, m).

20

[参考例 4-6]

1-ベンジルオキシカルボニル-3-(S)-ヒドロキシ-4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)ピロリジン

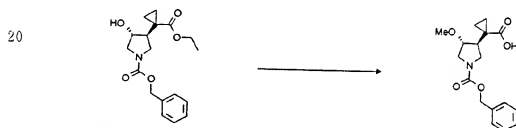
25



- 1-ベンジルオキシカルボニル-3-(S)-第三級ブチルジメチルシリ
ルオキシ-4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)ピロリ
ジン(1.79g, 4.00mmol)をテトラヒドロフラン(40ml)
に溶解し、氷冷下、1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒ
5 ドロフラン溶液(5.33ml, 5.33mmol)を滴下した。室温にて反
応液を30分間攪拌した後、テトラヒドロフランを減圧留去した。残留物を
フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチ
ル=1：1を用いた溶出部から1.04g(76%)の標記の化合物を無色
油状物として得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.80-0.89 (2H, m), 1.21-1.28 (5H, m), 2.57-2.73 (1H, m), 2.85-2.98 (1H, m), 3.23-3.33 (2H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.82-3.99 (1H, m), 4.10-4.25 (3H, m), 5.12 (2H, s), 7.28-7.39 (5H, m).

[参考例4-7]

1-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-メトキシ-3-(S)-
-ピロリジン]シクロプロパンカルボン酸



- 窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム(0.149g, 3.73mmol)
25 1)を無水テトラヒドロフラン(20ml)に懸濁し、0℃に冷却した後、
1-ベンジルオキシカルボニル-3-(S)-ヒドロキシ-4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)ピロリジン(0.98g, 2.92mmol)の乾燥テトラヒドロフラン溶液(20ml)を5分間で滴下し

- た。反応液を氷冷下にて15分間攪拌した後、氷冷下にてジメチル硫酸（0.441 ml, 4.66 mmol）を滴下した。室温にて反応液を4時間攪拌した後、水（0.5 ml）を加え、テトラヒドロフランを減圧留去した。残留物をエタノール（40 ml）に溶解し、室温にて、1 M 水酸化ナトリウム水溶液（8.76 ml）を滴下した。反応液を2時間加熱還流後、エタノールを減圧留去した。残留物を氷冷下で1 M 塩酸水溶液（15 ml）を滴下して酸性とした後、酢酸エチル（50 ml × 3）にて抽出した。全ての有機層を合わせて1 N 塩酸水溶液（50 ml）および飽和食塩水（50 ml）にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、0.935 g（定量的）に標記の化合物を無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ: 0.84–0.89（1H, m）, 0.89–1.01（1H, m）, 1.25–1.35（2H, m）, 2.33–2.40（1H, m）, 3.22–3.30（2H, m）, 3.35（3H, s）, 3.74–3.91（3H, m）, 5.12（2H, s）, 7.32–7.38（5H, m）.

〔参考例 4–8〕

1–ベンジルオキシカルボニル–4–(R)–(1–第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)–3–(R)–メトキシピロリジン

20



- 1–[1–ベンジルオキシカルボニル–4–(R)–メトキシ–3–(S)–ピロリジニル]シクロプロパンカルボン酸（713 mg, 2.22 mmol）を第三級ブチルアルコール（20 ml）に溶解し、ジフェニルリン酸アジド（623 μl, 2.89 mmol）、およびトリエチルアミン（775 μl, 5.56 mmol）を加え、反応液を室温にて20分間攪拌した後

、19時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：2を用いた溶出部から（431mg，50％）の標記の化合物を無色油状物として得た。

- 5 ¹H-NMR（400MHz，CDCl₃） δ ：0.65-0.97（4H，m），1.39，1.41（total 9H，each s），2.03-2.07（1H，m），3.32，3.34（total 3H，each s），3.28-3.46（2H，m），3.95-4.06（1H，m），5.13（2H，s），7.29-7.38（5H，m）。

10 〔実施例4〕

5-アミノ-7-[4-(R)-(1-アミノシクロプロピル)-3-(R)-メトキシ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

15



- 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-(R)-メトキシピロリジン（550mg，1.41mmol）をエタノール（40ml）に溶解し、5％パラジウム炭素触媒（水分55.6％；550mg）を加えた後、水素加圧下（4.5kg/cm²）、4時間攪拌した。触媒をセライト濾過（メタノール洗浄）により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド（5ml）に溶解し、5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸（249.8mg，0.80mmol）、およびトリエチルアミン（3ml）を加え、窒素雰囲気下、120℃

- の油浴中で2日間攪拌した。放冷後、ジメチルスルホキシドを減圧留去し、残留物をクロロホルム(100 ml)に溶解後、10%クエン酸水溶液(50 ml × 2)、次いで飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、氷冷下で残留物に濃塩酸(10 ml)を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水(20 ml)を加えた後、水溶液をジクロロメタン(50 ml × 3)で洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH 11に調整し、ジクロロメタン(50 ml × 2)にて洗浄した。これを濃塩酸にてpH 7.4に調整し、クロロホルム(150 ml × 3)にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層にて展開)に付した後、得られた粗生成物をエタノール-ジイソプロピルエーテル系で再結晶精製し、減圧乾燥して57 mg(16%)の黄色粉末状の標記の化合物を得た。
- 融点: 202.4-204.3℃
- $[\alpha]_D^{20} = -154.03^\circ$ ($c = 0.335$, 0.1N NaOH).
- IR (KBr disk): 3464, 3344, 2892, 2832, 1722, 1628, 1584, 1504, 1428, 1342, 1292, 1228 cm^{-1}
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1N NaOD) δ : 0.60-0.65 (4H, m), 1.14-1.24 (1H, m), 1.49-1.59 (1H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.41-3.66 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.96-4.09 (2H, m), 4.95 (1H, dm, $J = 6.4, 9.4 \text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$).
- 元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.75 \text{ H}_2\text{O}$ として:
 理論値; C, 57.20; H, 6.00; N, 12.13
 実測値; C, 57.43; H, 5.80; N, 11.90

[参考例 5-1]

4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(R)-
 フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン



窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (3.99 ml, 30.4 mmol)
) を無水テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した後
 10、1.68 M、*n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (18.1 ml, 30.4 mmol) を 10 分間で滴下した。反応液を -10°C にて 20 分間攪拌した後、 -78°C に冷却し、4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (7.052 g, 23.40 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (30 ml)
 15、1) を 15 分間で滴下した。反応液を -78°C にて 1 時間攪拌した後、同温にて *N*-フルオロベンゼンジスルホンイミド (11.81 g, 37.44 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (60 ml) を 25 分間で滴下した。反応液を -78°C にて 2 時間攪拌後、次いで室温に昇温し、更に 20 分間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml)
 20 を加え、有機層を分取した後、水層をジエチルエーテル (200 ml \times 2) で抽出した。合わせた有機層を水洗 (200 ml \times 3) 後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 を用いた溶出部から 5.276 g (70.6%) の標記の化合物を無色油状物として得た。
 25

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.76-0.81 (1H, m), 0.89-0.93 (1H, m), 1.09 (3H, t, $J=6.84$ Hz), 1.24-1.34 (2H, m), 1.58 (3H, d, $J=$

7. 33 Hz), 2. 23 (1H, dq, J=28. 32, 8. 30 Hz),
 2. 88-2. 93 (1H, m), 3. 48 (1H, t, J=9. 28 Hz),
 3. 92-4. 08 (2H, m), 5. 14 (1H, dd, J=5. 3
 7. 1, 7. 81 Hz), 5. 54 (1H, q, J=7. 33 Hz), 7.
 27-7. 34 (5H, m).

[参考例5-2]

4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(R)-
 フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン



4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(R)-
 フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (4. 8
 15 25 g, 15. 11 mmol) を乾燥ベンゼン (150 ml) に溶解し、ロ
 ーソン (Lawesson) 試薬 (3. 085 g, 7. 625 mmol) を
 加え、30 分間加熱還流した。反応液を放冷後、ベンゼンを減圧留去し、残
 留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢
 酸エチル=5：1を用いた溶出部から4. 494 g (88. 7%) の標記の
 20 化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0. 75-0. 82 (1H
 , m), 0. 88-0. 93 (1H, m), 1. 11 (3H, t, J=7.
 33 Hz), 1. 25-1. 34 (2H, m), 1. 64 (3H, d, J=
 7. 33 Hz), 2. 28 (1H, dq, J=26. 86, 8. 30 Hz)
 25 , 3. 12-3. 18 (1H, m), 3. 72 (1H, dd, J=11. 2
 3. 9, 2. 8 Hz), 3. 92-4. 08 (2H, m), 5. 22 (1H,
 dd, J=5. 3, 2. 2, 7. 81 Hz), 6. 33 (1H, q, J=7. 3
 3 Hz), 7. 28-7. 38 (5H, m).

[参考例 5-3]

4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]ピロリジン



4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(R)-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン (10
4.401g, 13.12mmol) を無水エタノール (150ml) に溶解し、ラネーニッケル触媒 (13ml) を加えた後、室温にて1時間攪拌した。触媒をセライト濾過 (エタノール洗浄) により除去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテル (250ml) に溶解し、10%アンモニア水溶液 (100ml×5)、飽和食塩水 (100ml) の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:1 を用いた溶出部から 3.794g (94.7%) の標記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.66-0.71 (1H, m), 0.83-0.88 (1H, m), 1.19 (3H, t, J=7.33Hz), 1.28-1.44 (2H, m), 1.37 (3H, d, J=6.84Hz), 2.02 (1H, dm, J=29.30Hz), 2.10 (1H, q, J=9.28Hz), 2.67 (1H, ddd, J=33.20, 11.23, 5.37Hz), 2.80 (1H, t, J=7.82Hz), 3.17 (1H, q, J=6.84Hz), 3.33 (1H, dd, J=22.95, 11.23Hz), 4.06 (2H, q, J=7.33Hz), 5.16 (1H, dd, J=56.65, 3.41Hz), 7.21-7.34 (5H, m).

[参考例 5-4]

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン



4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]ピロリジン (3.786 g, 12.40 mmol) を乾燥ジクロロメタン (120 ml) に溶解し、氷冷下、クロルギ酸ベンジル (3.37 ml, 25.0 mmol) を滴下した。反応液を室温にて 25 時間攪拌した後、ジクロロメタンを減圧留去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 を用いた溶出部から 3.718 g (89.4%) の標記の化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.71-0.78 (1H, m), 0.90-0.95 (1H, m), 1.23 (3H, t, $J=6.83$ Hz), 1.19-1.25 (1H, m), 1.28-1.32 (1H, m), 2.48 (1H, dm, $J=28.32$ Hz), 3.27 (1H, t, $J=10.25$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J=23.93, 13.19$ Hz), 3.80-3.92 (2H, m), 4.11 (2H, q, $J=6.83$ Hz), 5.14 (2H, s), 5.17 (1H, brd, $J=55.17$ Hz), 7.29-7.35 (5H, m).

[参考例 5-5]

1-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-フルオロ-3-(S)-ピロリジニル]シクロプロパンカルボン酸



5

- 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン (3.715 g, 11.08 mmol) をエタノール (110 ml) に溶解し、氷冷下、10 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml) を滴下した。反応液を室温にて18時間攪拌後、エタノールを減圧留去した。残留物に水 (50 ml) を加え、ジクロロメタン (50 ml × 2) にて洗浄後、分取した水層を氷冷下で濃塩酸を滴下して酸性とした後、ジエチルエーテル (100 ml × 5) にて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をベンゼン (100 ml) に溶解後、更に減圧濃縮した。このベンゼン共沸操作を3回実施し、3.346 g (98.3%) の標記の化合物を無色アモルファスとして得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84-0.89 (1H, m), 0.99-1.07 (1H, m), 1.32-1.42 (2H, m), 2.37-2.56 (1H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 5.13 (1H, s), 5.20 (1H, brd, $J=54.96\text{ Hz}$), 7.30-7.34 (5H, m).

[参考例5-6]

- 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-(R)-フルオロピロリジン



5

1 - [1-ベンジロキシカルボニル-4-(R)-フルオロ-3-(S)-ピロリジニル]シクロプロパンカルボン酸 (3.342 g, 10.87 mmol) を第三級ブチルアルコール (100 ml) に溶解し、ジフェニルリン酸アジド (2398 μ l, 11.11 mmol)、およびトリエチルアミン (2273 μ l, 16.31 mmol) を加え、反応液を室温にて2時間攪拌した後、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 3：1を用いた溶出部から2.682 g (65.2%) の標記の化合物を無色油状物として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.64-0.70 (1H, m), 0.79-0.83 (1H, m), 0.86-1.09 (2H, m), 1.39 (9H, s), 2.21 (1H, dm, $J=21.48\text{ Hz}$), 3.44 (1H, dd, $J=11.23, 2.93\text{ Hz}$), 3.59-3.76 (3H, m), 4.91 (1H, brs), 5.14 (2H, s), 5.40 (1H, brd, $J=52.74\text{ Hz}$), 7.28-7.33 (5H, m).

20

[実施例 5]

5-アミノ-7-[4-(R)-(1-アミノシクロプロピル)-3-(R)-フルオロ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩

25



- 5 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-(R)-フルオロピロリジン(757.8 mg, 2.002 mmol)をメタノール(80 ml)に溶解し、5%パラジウム炭素触媒(水分、55.6%; 800 mg)を加えた後、水素加圧下(4.5 kg/cm²)、7時間攪拌した。触媒をセライト濾過(メタノール洗浄)により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド(8 ml)に溶解し、5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキシキノリン-3-カルボン酸(404.7 mg, 1.296 mmol)、およびトリエチルアミン(3 ml)を加え、窒素雰囲気下、120℃の油浴中で4日間攪拌した。放冷後、ジメチルスルホキシドを減圧留去し、残留物をクロロホルム(150 ml)に溶解後、10%クエン酸水溶液(100 ml×2)、次いで飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、氷冷下で残留物に濃塩酸(10 ml)を滴下した後、室温にて15分間攪拌した。
- 20 反応液に水(10 ml)を加えた後、水溶液をジクロロメタン(30 ml×4)で洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH 7.4に調整し、クロロホルム(100 ml×4)にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層にて展開)に付した後、得られた粗生成物をエタノール(20 ml)に溶解した。氷冷下、1N塩酸(1.5 ml)を滴下し、同温にて5分間攪拌後、反応液を減圧濃縮(エタノール共沸3回)した。残留物をエタノール-ジイソプロピルエーテル系で再結晶精製後、減圧乾燥して141.8 mg

(22.3%)の黄色粉末状の標記の化合物を得た。

融点: 220.2-224.9℃ (分解)

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ: 0.58-0.68 (4H, m), 1.11-1.25 (1H, m), 1.52-1.59 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.39-2.49 (1H, m), 3.39 (1H, t, J=9.27Hz), 3.58-3.67 (1H, m), 3.71-3.83 (2H, m), 3.88-3.99 (1H, m), 4.96 (1H, dm, J=65.86Hz), 5.49 (1H, brd, J=54.69Hz), 8.27 (1H, d, J=3.41Hz).

元素分析値: C₂₁H₂₃F₃N₄O₃・HCl・H₂Oとして:

理論値: C, 51.38; H, 5.34; N, 11.41

実測値: C, 51.21; H, 5.38; N, 11.22

[実施例6]

10-〔4-(R)-(1-アミノシクロプロピル)-3-(R)-フルオロ-1-ピロリジニル〕-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド〔1,2,3-de〕〔1,4〕ベンゾオキサジン-6-カルボン酸



1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-(R)-フルオロピロリジン (759.9 mg, 2.008 mmol) をメタノール (80 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素触媒 (水分5.6%; 800 mg) を加えた後、水素加圧下 (4.5 kg/cm²)、7時間攪拌した。触媒をセライト濾過 (メタノール洗浄) により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド (8 ml) に溶解し、9,10-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-

- (S) -メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4]
] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸-BF₃ キレート (440, 9 mg,
1, 340 mmol)、およびトリエチルアミン (374 μl, 2, 68 mmol)
を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物
に水を加え、析出した黄色結晶を濾取、水洗した。得られた結晶をメタノー
ル:水=9:1溶液 (20 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (1 ml) を
加え、4時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロ
ホルム (100 ml) に溶解し、10%クエン酸水溶液 (100 ml × 2)
、次いで飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウ
ムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、氷冷下で残留物に濃塩酸 (1
00 ml) を滴下した後、室温にて15分間攪拌した。反応液に水 (100 ml)
を加えた後、水溶液をジクロロメタン (30 ml × 2) で洗浄後、水酸化
ナトリウム水溶液にてpH 7, 2に調整し、クロロホルム (100 ml) × 4
にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過
後、濾液を減圧濃縮した。残留物をエタノール-28%アンモニア水系で再
結晶精製後、減圧乾燥して370, 8 mg (67, 5%) の淡黄色結晶の標
記の化合物を得た。

融点: 240, 6-243, 4 °C (分解)

- ¹H-NMR (400 MHz, 0, 1N NaOD) δ: 0, 59-0, 6
8 (4H, m), 1, 52 (3H, d, J=6, 84 Hz), 2, 39 (1
H, dt, J=29, 30, 7, 81 Hz), 3, 37 (1H, t, J=7
, 81 Hz), 3, 74-3, 90 (3H, m), 3, 95 (1H, t, J
=9, 76 Hz), 4, 36 (1H, d, J=10, 26 Hz), 4, 53
(1H, d, J=11, 23 Hz), 4, 62 (1H, q, J=6, 84 H
z), 5, 34 (1H, brd, J=54, 20 Hz), 7, 57 (1H,
d, J=13, 67 Hz), 8, 35 (1H, s),

元素分析値: C₂₀H₂₁F₂N₃O₄ · 0, 25 H₂Oとして:

理論値: C, 58, 60; H, 5, 29; N, 10, 25

実測値；C, 58.42；H, 5.35；N, 10.01

[参考例6-1]

4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3,3-ジフル
 オロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

5



- 窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(2.49ml, 19.0mmol)
 10) を無水テトラヒドロフラン(25ml)に溶解し、-78℃に冷却した後、
 1.68M、n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(11.2ml, 18.8mmol)を10分間で滴下した。反応液を-10℃にて20分間攪拌した後、-78℃に冷却し、4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(R)-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]
 15] -2-ピロリドン(5.011g, 15.69mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(15ml)を15分間で滴下した。反応液を-78℃にて30分間攪拌した後、同温にてN-フルオロベンゼンジスルホンイミド(7.421g, 23.54mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(35ml)を20分間で滴下した。反応液を-78℃にて2時間攪拌後、次いで室温に昇温し、更に1時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(100ml)を加え、有機層を分取した後、水層をジエチルエーテル(100ml×3)で抽出した。合わせた有機層を水洗(100ml×2)後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：
 25 酢酸エチル=4：1を用いた溶出部から3.637g(68.7%)の標記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 0.76-0.82(1H, m), 0.87-0.94(1H, m), 1.09(3H, t, J=6.

8.3 Hz), 1.23-1.36 (2H, m), 1.58 (3H, d, J = 7.33 Hz), 2.56-2.69 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.53 (1H, td, J = 10.93, 2.91 Hz), 3.84-3.92 (1H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 5.53 (1H, q, J = 7.33 Hz), 7.28-7.35 (5H, m).

[参考例 6-2]

4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3,3-ジフルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン



4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3,3-ジフルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (3.62 g, 10.73 mmol) を乾燥ベンゼン (100 ml) に溶解し、ローソン (Lawesson) 試薬 (2.192 g, 5.420 mmol) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、ベンゼンを減圧留去し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 を用いた溶出部から 2.886 g (76.1%) の標記の化合物を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.85-0.95 (2H, m), 1.10 (3H, t, J = 6.84 Hz), 1.24-1.32 (2H, m), 1.64 (3H, d, J = 7.33 Hz), 2.69-2.81 (1H, m), 3.20 (1H, ddd, J = 11.72, 6.84, 2.93 Hz), 3.73 (1H, td, J = 10.26, 2.54 Hz), 3.84-3.92 (1H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 6.31 (1H, q, J = 7.33 Hz), 7.32-7.38 (5H, m).

[参考例 6-3]

4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3,3-ジフル
 オロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]ピロリジン



4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3,3-ジフル
 ルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン(2
 10 . 883 g, 8.157 mmol)を無水エタノール(80 ml)に溶解し、
 ラネーニッケル触媒(8 ml)を加えた後、室温にて30分間攪拌した。
 触媒をセライト濾過(エタノール洗浄)により除去後、濾液を減圧濃縮した。
 残留物をジエチルエーテル(150 ml)に溶解し、10%アンモニア水
 溶液(100 ml×4)、飽和食塩水(100 ml)の順に洗浄後、無水硫
 15 酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッ
 シュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=4
 :1を用いた溶出部から2.540 g(96.3%)の標記の化合物を無色
 油状物として得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.67-0.89(2 H
 20 , m), 1.19(3 H, t, J=7.33 Hz), 1.27-1.46(2 H, m),
 1.38(3 H, d, J=7.33 Hz), 2.34-2.62(2 H, m), 2.68-2.96(2 H, m),
 3.20(1 H, q, J=7.33 Hz), 3.52-3.48(1 H, m), 3.94-4.09(2 H, m),
 7.28-7.34(5 H, m)。

25 [参考例 6-4]

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-エトキシカルボニルシ
 クロプロピル)-3,3-ジフルオロピロリジン



5

4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3,3-ジフルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]ピロリジン(2.536g, 7.842mmol)を乾燥ジクロロメタン(80ml)に溶解し、氷冷下、クロルギ酸ベンジル(2.80ml, 19.6mmol)を滴下した。反応液を室温にて44時間攪拌した後、ジクロロメタンを減圧留去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1を用いた溶出部から2.294g(82.8%)の標記の化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.97-1.05 (1H, m), 1.07-1.16 (1H, m), 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.30 (1H, m), 1.32-1.42 (1H, m), 2.93-3.07 (1H, m), 3.36-3.44 (1H, m), 3.77-3.84 (2H, m), 3.93 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 4.12 (2H, qd, $J=7.33, 1.47\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 7.28-7.35 (5H, m).

[参考例6-5]

1-[1-ベンジルオキシカルボニル-4,4-ジフルオロ-3-(S)-ピロリジニル]シクロプロパンカルボン酸



25

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3, 3-ジフルオロピロリジン(2.287g, 6.472mmol)をエタノール(65ml)に溶解し、氷冷下、10N水酸化ナトリウム水溶液(6.5ml)を滴下した。反応液を室温にて16時間攪拌後、エタノールを減圧留去した。残留物に水(50ml)を加え、ジクロロメタン(50ml×2)にて洗浄後、分取した水層を氷冷下で濃塩酸を滴下して酸性とした後、ジエチルエーテル(100ml×5)にて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をベンゼン(100ml)に溶解後、更に減圧濃縮した。このベンゼン共沸操作を3回実施し、(1.956g, 92.9%)の標記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.08-1.14(1H, m), 1.19-1.28(1H, m), 1.37-1.42(1H, m), 1.44-1.49(1H, m), 2.93-3.09(1H, m), 3.37-3.46(1H, m), 3.76-3.85(2H, m), 3.92-4.00(1H, m), 5.14(2H, s), 7.29-7.34(5H, m).

[参考例6-6]

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3, 3-ジフルオロピロリジン



25

1-[1-ベンジルオキシカルボニル-4, 4-ジフルオロ-3-(S)-ピロリジニル]シクロプロパンカルボン酸(1.953g, 6.004mmol)を第三級ブチルアルコール(50ml)に溶解し、ジフェニルリン

酸アジド (1426 μ l, 6.604 mmol)、およびトリエチルアミン (1381 μ l, 9.906 mmol) を加え、反応液を室温にて2時間攪拌した後、16時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 を用いた溶出部から1.430 g (60.1%) の標記の化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.83–0.92 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.34–1.55 (2H, m), 2.38–2.51 (1H, m), 3.47 (1H, t, $J=9.28$ Hz), 3.67–3.84 (2H, m), 4.99 (1H, br s), 5.13 (2H, s), 7.29–7.35 (5H, m).

[実施例7]

5-アミノ-7-[4-(R)-(1-アミノシクロプロピル)-3,3-ジフルオロ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩



1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3,3-ジフルオロピロリジン (792.4 mg, 1.999 mmol) をメタノール (80 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素触媒 (水分55.6%, 800 mg) を加えた後、水素加圧下 (4.5 kg/cm²)、6時間攪拌した。触媒をセライト濾過 (メタノール洗浄) により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド (8 ml) に溶解し、5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メ

チル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(416, 2mg, 1.333 mmol)、およびトリエチルアミン(3ml)を加え、窒素雰囲気下、120℃の油浴中で5日間攪拌した。放冷後、ジメチルスルホキシドを減圧留去し、残留物をクロロホルム(150ml)に溶解後、10%クエン酸水溶液(100ml×2)、次いで飽和食塩水(100ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、氷冷下で残留物を濃塩酸(10ml)を滴下した後、室温にて15分間攪拌した。反応液に水(10ml)を加えた後、水溶液をジクロロメタン(30ml×5)で洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH7.4に調整し、クロロホルム(100ml×4)にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=7:3:1の下層にて展開)に付した後、得られた粗生成物をエタノール(20ml)に溶解した。氷冷下、1N塩酸(1.5ml)を滴下し、同温にて5分間攪拌後、反応液を減圧濃縮(エタノール共沸3回)した。残留物をエタノール-ジイソプロピルエーテル系で再結晶精製後、減圧乾燥して137.4mg(19.9%)の黄色粉末状の標記の化合物を得た。

融点: 211, 2-215.4℃(分解)

¹H-NMR(400MHz, 0.1N NaOD) δ: 0.59-0.71(4H, m), 1.08-1.20(1H, m), 1.48-1.57(1H, m), 2.30(3H, s), 2.25-2.33(1H, m), 3.37-2.54(1H, m), 3.88(1H, t, J=9.28Hz), 3.90-3.95(1H, m), 3.97-4.04(1H, m), 4.96(1H, dm, J=65.92Hz), 8.25(1H, d, J=2.93Hz).

元素分析値: C₂₁H₂₂F₄N₄O₃・HCl・1.5H₂Oとして:

理論値; C, 48.70; H, 5.05; N, 10.82

実測値; C, 48.58; H, 5.11; N, 10.66

〔实施例 8〕

10-〔4-(R)-(1-アミノシクロプロピル)-3,3-ジフルオロ-1-ピロリジニル〕-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド〔1,2,3-de〕〔1,4〕ベンゾキサジン-6-カルボン酸



10 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトキシカル
ボニルアミノシクロプロピル)-3, 3-ジフルオロピロリジン(628.
8 mg, 1.586 mmol)をメタノール(60 ml)に溶解し、5%パ
ラジウム炭素触媒(水分55.6%, 650 mg)を加えた後、水素加圧下
(4.5 kg/cm²)、7時間攪拌した。触媒をセライト濾過(メタノール
15 洗浄)により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシ
ド(8 ml)に溶解し、9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-(
S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-de][1, 4]
ベンゾオキサジン-6-カルボン酸-BF₃キレート(347.9 mg, 1.
057 mmol)、およびトリエチルアミン(294 μl, 2.11 mm
20 ol)を加え、室温にて41時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に
水を加え、析出した黄色結晶を濾取、水洗した。得られた結晶をメタノール
：水=9：1溶液(20 ml)に懸濁し、トリエチルアミン(1 ml)を加
え、5時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホル
ム(100 ml)に溶解し、10%クエン酸水溶液(100 ml×2)、
25 次いで飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウム
にて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、水冷下で残留物に濃塩酸(10
ml)を滴下した後、室温にて15分間攪拌した。反応液に水(10 ml)
を加えた後、水溶液をジクロロメタン(30 ml×3)で洗浄後、水酸化ナ

トリウム水溶液にてpH 7.2に調整し、クロロホルム(100ml×4)にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物をエタノール-28%アンモニア水系で再結晶性精製後、減圧乾燥して183.8mg(41.1%)の淡黄色結晶の標記の化合物を得た。

融点: 246.7-248.0℃(分解)

¹H-NMR(400MHz, 0.1N NaOD) δ: 0.61-0.72(4H, m), 1.53(3H, d, J=6.83Hz), 2.36-2.45(1H, m), 3.74-3.94(3H, m), 4.08-4.14(1H, m), 4.37(1H, d, J=10.74Hz), 4.53(1H, d, J=10.74Hz), 4.61-4.64(1H, m), 7.60(1H, d, J=13.68Hz), 8.36(1H, s).

元素分析値: C₂₀H₂₀F₃N₃O₄として:

理論値: C, 56.74; H, 4.76; N, 9.92

実測値: C, 56.72; H, 4.66; N, 9.74

[参考例7-1]

4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

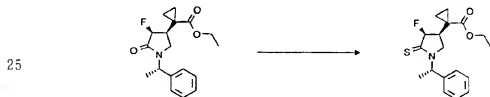


窒素雰囲気下、ジソプロピルアミン(7.22ml, 51.52mmol)を無水テトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、-78℃に冷却した後、1.68M、n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(28.1ml, 47.21mmol)を15分間で滴下した。反応液を0℃にて10分間攪拌した後、-78℃に冷却し、4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(R)-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]

ル] - 2-ピロリドン (13.72 g, 42.96 mmol) の無水テトラ
 ヒドロフラン溶液 (40 ml) を 20 分間で滴下した。反応液を -78℃ に
 て 20 分間攪拌した後、2,6-ジ第三級ブチルフェノール (10.63 g
 , 51.52 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (40 ml) を 20
 5 分間で滴下した。反応液を -78℃ にて 10 分間攪拌後、室温に昇温した後
 、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加え、有
 機層を分取した後、水層をジエチルエーテル (200 ml × 2) で抽出した
 。合わせた有機層を水洗 (400 ml × 2) 後、無水硫酸ナトリウムにて乾
 燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマ
 10 トグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 の溶出部から 10
 , 19 g (74.2%) の標記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.57-0.63 (1H, m), 0.78-0.84 (1H, m), 1.07-1.13 (1H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.09 Hz), 1.23-1.29 (1H, m), 1.54 (3H, d, J = 7.32 Hz), 2.59 (1H, t, J = 9.77 Hz), 3.05 (1H, dq, J = 28.81, 8.30 Hz), 3.25 (1H, t, J = 9.77 Hz), 4.00-4.16 (2H, m), 5.15 (1H, dd, J = 52.73, 6.35 Hz), 5.53 (1H, q, J = 7.32 Hz), 7.27-7.38 (5H, m).
 [参考例 7-2]

4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フ
 ルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン



4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-
 フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (6.8

6 g, 21.48 mmol) を乾燥トルエン (100 ml) に溶解し、ロー
 ソン (Lawesson) 試薬 (5.21 g, 12.89 mmol) を加え
 、60℃にて30分間加熱した。反応液を放冷後、トルエンを減圧留去し、
 5 残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：
 酢酸エチル=4：1の溶出部から6.49 g (90.1%) の標記の化合物
 を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.59-0.66 (1H, m), 0.86-0.92 (1H, m), 1.08-1.15 (1H, m), 1.20 (3H, t, J=7.33 Hz), 1.24-1.31 (1H, m), 1.60 (3H, d, J=7.32 Hz), 2.85 (1H, dd, J=11.23, 9.28 Hz), 3.16 (1H, dq, J=30.27, 8.30 Hz), 3.50 (1H, dd, J=11.23, 9.28 Hz), 4.04-4.15 (2H, m), 5.32 (1H, dd, J=52.73, 5.38 Hz), 6.28-6.34 (1H, m), 7.30-7.41 (5H, m).

[参考例 7-3]

4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フル
オロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]ピロリジン

20



25

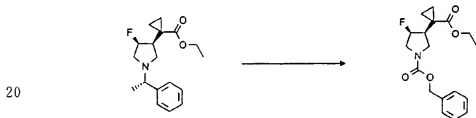
4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-
 フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリジンチオン (6.49 g, 19.35 mmol) を無水テトラヒドロフラン (150 ml)
 に溶解し、ラネーニッケル触媒 (15 ml) を加えた後、室温にて30分
 間攪拌した。触媒をセライト濾過 (テトラヒドロフラン洗浄) により除去後
 、濾液を減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテル (200 ml) に溶解し

てこの溶液を、10%アンモニア水溶液(200ml×2)、飽和食塩水(150ml)にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、5.08g(86.0%)の標記の化合物を無色油状物として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.54-0.60 (1H, m), 0.95-1.08 (2H, m), 1.22 (3H, t, $J=7.33\text{ Hz}$), 1.25-1.32 (1H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.35\text{ Hz}$), 1.99 (1H, t, $J=9.28\text{ Hz}$), 2.42 (1H, t, $J=8.30\text{ Hz}$), 2.63 (1H, ddd, $J=33.21$,
10 11.72, 1.95 Hz), 2.99 (1H, dm, $J=28.32\text{ Hz}$), 3.25-3.37 (2H, m), 4.03-4.16 (2H, m), 5.33 (1H, dm, $J=55.67\text{ Hz}$), 7.21-7.36 (5H, m).

[参考例7-4]

- 15 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン



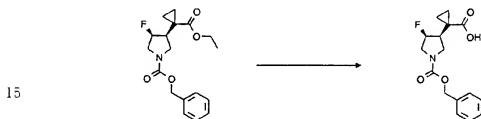
- 4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]ピロリジン(5.08g,
16.63mmol)を乾燥ジクロロメタン(50ml)に溶解し、氷冷下
25 、クロルギ酸ベンジル(3.56ml, 25.0mmol)を滴下した。反応液を1時間加熱還流した後、ジクロロメタンを減圧留去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1の溶出部から4.67g(83.7%)の標記の化合物を無色油状

物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.71–0.78 (1H, m), 1.11–1.23 (2H, m), 1.24 (3H, t, $J=6.84$ Hz), 1.29–1.37 (1H, m), 2.93–3.00 (1H, m), 3.10 (1H, dm, $J=34.67$ Hz), 3.54–3.84 (2H, m), 4.09–4.18 (2H, m), 5.14 (2H, s), 5.34 (1H, ddm, $J=53.71, 16.6$ Hz), 7.29–7.38 (5H, m).

[参考例 7-5]

10 1-[1-ベンジルオキシカルボニル-4-(S)-フルオロ-3-(S)-ピロリジニル]シクロプロパンカルボン酸



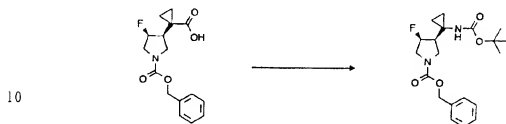
1-ベンジルオキシカルボニル-4-(S)-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン (4.67 g, 13.92 mmol) をエタノール (50 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を滴下した。反応液を 40℃ にて 1.5 時間攪拌後、エタノールを減圧留去した。残留物に水 (50 ml) を加え、クロロホルム (100 ml) にて洗浄後、分取した水層を 1 N 塩酸を滴下して酸性とした後、クロロホルム (200 ml \times 2) 次いでジエチルエーテル (100 ml) にて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、25 濾液を減圧濃縮し、3.94 g (92.1%) の標記の化合物を無色アモルフラスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.79–0.89 (1H, m), 1.18–1.35 (2H, m), 1.37–1.47 (1H, m),

), 2.90-3.18 (2H, m), 3.50-3.84 (3H, m),
5.13 (2H, s), 5.31 (1H, ddm, J = 5.3, 2.2, 1.5,
13 Hz), 7.26-7.42 (5H, m).

[参考例 7-6]

5 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボ
ニルアミノシクロプロピル]-3-(S)-フルオロピロリジン



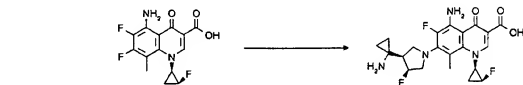
1- [1-ベンジルオキシカルボニル-4-(S)-フルオロ-3-(S)
(-ピロリジニル) シクロプロパンカルボン酸 (3.22 g, 10.48 mmol)
15 を無水アセトニトリル (80 ml) に溶解し、N, N'-カルボニルジイミダゾール (2.55 g, 15.73 mmol) を加え、反応液を室温にて 30 分間攪拌した。これに同温にてアンモニアを 30 分間通気した。反応液を減圧濃縮した。残留物に水 (80 ml) を加え、クロロホルム (80 ml × 2) にて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物を第三級ブチルアルコール (10
20 ml) に溶解し、四酢酸鉛 (7.93 g, 15.70 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応液を放冷後、ジエチルエーテル (50 ml) および炭酸水素ナトリウム (10 g) を加え、室温にて 10 分間攪拌し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル (150 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾
25 過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル = 3：2 の溶出部から 3.216 g (81.2%) の標記の化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.65-0.74 (1H

, m), 0.77-0.84 (1H, m), 0.85-1.00 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.21 (1H, dd m, J=80.57, 36.14 Hz), 3.08-3.24 (2H, m), 3.48-3.84 (3H, m), 5.02 (1H, br s), 5.13 (2H, s), 5.15 (1H, br d, J=53.72 Hz), 7.28-7.38 (5H, m)

[実施例 9]

5-アミノ-7-[4-(R)-(1-アミノシクロプロピル)-3-(S)-フルオロ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩



15

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン (1.43 g, 3.78 mmol) をエタノール (60 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素触媒 (水分 5.6%; 1.5 g) を加えた後、水素雰囲気下 3 時間攪拌した。触媒をセライト濾過 (メタノール洗浄) により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド (12 ml) に溶解し、ここへ 5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (1.18 g, 3.78 mmol)、およびトリエチルアミン (3 ml) を加えた後、窒素雰囲気下、130℃にて 3 日間攪拌した。放冷後、ジメチルスルホキシドを減圧留去し、残留物をクロロホルム (80 ml) に溶解後、10%クエン酸水溶液 (80 ml)、次いで飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過

25

- 後、濾液を減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール＝9：1 溶出部を減圧濃縮し得た残留物に水冷下、濃塩酸（10 ml）を滴下した後、室温にて50 分間攪拌した。反応液に1 N 塩酸（30 ml）を加えた後、水溶液をクロロホルム（50 ml × 2）で洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12. 0 に調整した。水溶液をクロロホルム（100 ml）で洗浄後、1 N 塩酸にてpH 7. 4 に調整しクロロホルム（150 ml × 3）にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物に水冷下、1 N 塩酸（2. 0 ml）を滴下し、同温にて5 分間攪拌後、反応液を減圧濃縮（エタノール共沸、3 回）した。残留物をエタノールより再結晶精製後、減圧乾燥して230 mg（12. 1%）の黄色粉末状の標記の化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, 0. 1 N NaOD） δ ：0. 55-0. 71（4H, m）, 1. 10-1. 21（1H, m）, 1. 46-1. 58（1H, m）, 2. 30（3H, s）, 2. 21-2. 35（1H, m）, 3. 32（1H, t, $J=8. 79\text{ Hz}$ ）, 3. 49（1H, dd, $J=25. 88, 12. 21\text{ Hz}$ ）, 3. 85-3. 97（2H, m）, 4. 11（1H, ddm, $J=40. 77, 12. 45\text{ Hz}$ ）, 4. 97（1H, dm, $J=70. 31\text{ Hz}$ ）, 5. 49（1H, brd, $J=55. 18\text{ Hz}$ ）, 8. 27（1H, d, $J=3. 42\text{ Hz}$ ）.

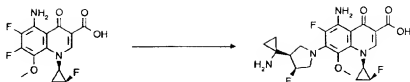
元素分析値； $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1. 25\text{H}_2\text{O}$ として：

理論値；C, 50. 40；H, 5. 33；N, 10. 87

実測値；C, 50. 45；H, 5. 44；N, 11. 21

【実施例10】

- 5-アミノ-7-[4-(R)- (1-アミノシクロプロピル)-3-(S)-フルオロ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸



- 5 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン(400 mg, 1.06 mmol)をエタノール(20 ml)に溶解し、5%パラジウム炭素触媒(水分5.6%; 500 mg)を加えた後、水素雰囲気下18時間攪拌した。触媒をセライト濾過(メタノール洗浄)により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド(8 ml)に溶解し、5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(289 mg, 0.88 mmol)、およびトリエチルアミン(2 ml)を加えた後、窒素雰囲気下、100℃にて26時間攪拌した。放冷後、ジメチルスルホキシドを減圧留去し、残留物をクロロホルム(80 ml)に溶解後、10%クエン酸水溶液(80 ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール=9:1を用いた溶出部を減圧濃縮して得た残留物に氷冷下、濃塩酸(50 ml)を滴下した後、室温にて20分間攪拌した。反応液に1N塩酸(30 ml)を加えた後、水溶液をクロロホルム(50 ml×2)で洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH12.0に調整した。水溶液をクロロホルム(100 ml×2)で洗浄後、1N塩酸にてpH7.4に調整しクロロホルム(200 ml×3)にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物をエタノールより再結晶精製後、減圧乾燥して170 mg(42.6%)の黄色粉末状の標記の化合物を得た。

¹H-NMR(400 MHz, 0.1N NaOD) δ: 0.57-0.7

4 (4H, m), 1.12-1.27 (1H, m), 1.36-1.48 (1H, m), 2.24 (1H, dm, J=37.60 Hz), 3.46 (3H, s), 3.53 (1H, t, J=8.79 Hz), 3.69 (1H, dd, J=25.40, 12.21 Hz), 3.86-3.94 (2H, m), 5.10 (1H, ddm, J=42.48, 12.70 Hz), 5.00 (1H, dm, J=63.97 Hz), 5.49 (1H, brd, J=54.69 Hz), 8.19 (1H, d, J=3.91 Hz).

元素分析値: C₂₁H₂₃F₃N₄O₄ として:

理論値: C, 55.75; H, 5.12; N, 12.38

10 実測値: C, 55.78; H, 5.20; N, 12.28

[実施例 11]

10-[4-(R)-(1-アミノシクロプロピル)-3-(S)-フルオロ-1-ピロリジン]-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾ
 15 オキサジーン-6-カルボン酸



20 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン (913 mg, 2.41 mmol) をメタノール (50 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素触媒 (水分 55.6%; 1.0 g) を加えた後、水素雰囲気下 3 時間攪拌した。触媒をセライト濾過 (メタノール洗浄) により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド (15 ml) に溶解し、9, 10-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジーン-6-カルボン酸-BF₃キレート (661 mg, 2.01 mmol)、およびトリエ

- チルアミン (336 μ l, 2.41 mmol) を加えた後、室温にて3日間
 攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に水を加え、析出した黄色結晶を濾
 取、水洗した。得られた結晶をメタノール：水=1：1の溶液 (200 ml)
) に懸濁し、トリエチルアミン (4 ml) を加え、4時間加熱還流した。放
 5 冷後、反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルム (200 ml) に溶解し、
 10% クエン酸水溶液 (200 ml) にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナト
 リウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、氷冷下で残留物に濃塩酸
 (10 ml) を滴下した後、室温にて10分間攪拌した。反応液に1N塩酸
 (30 ml) を加えた後、水溶液をクロロメホルム (50 ml \times 2) で洗浄
 10 後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12.0に調整し、次いで1N塩酸に
 てpH 7.4に調整した後、クロロホルム (500 ml \times 3) にて抽出した。
 。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃
 縮した。残留物をエタノールより再結晶精製後、減圧乾燥して459 mg (
 56.4%) の淡黄色結晶の標記の化合物を得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1N NaOD) δ : 0.55-0.7
 5 (4H, m), 1.52 (3H, d, $J=6.84$ Hz), 2.25 (1
 H, dm, $J=36.62$ Hz), 3.49 (1H, t, $J=8.79$ Hz
), 3.70 (1H, dd, $J=26.37, 11.72$ Hz), 3.88
 (1H, t, $J=8.79$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J=40.53$
 20 , 12.70 Hz), 4.30 (1H, d, $J=9.27$ Hz), 4.50
 (1H, d, $J=9.28$ Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 5.
 47 (1H, dt, $J=55.17, 3.42$ Hz), 7.53 (1H, d
 , $J=14.16$ Hz), 8.33 (1H, s).

[実施例12]

- 25 7-〔4-(R)-(1-アミノシクロプロピル)-3-(S)-フルオロ
-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-
(R)-シクロロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ
キノリン-3-カルボン酸



- 5 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(R)-(1-第3級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-(S)-フルオロピロリジン(1.07g, 2.84mmol)をエタノール(50ml)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(水分50.5%; 1.0g)を加えた後、水素気流下16時間攪拌した。触媒をセライト濾過(メタノール洗浄)により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解し、6
- 10 7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸-BF₃キレート(853mg, 2.36mmol)、およびトリエチルアミン(395μl, 2.83mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に水を加え、析出した固体を濾取、水洗した。得られた固体をメタノール:水=9:1溶液(100ml)に懸濁し、トリエチルアミン(5ml)を加え、3時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルム(300ml)に溶解し、10%クエン酸水溶液(300ml)にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、水冷下で残留物に濃塩酸(10ml)を滴下した後、室温にて5分間攪拌した。反応液に1N塩酸(30ml)を加え水溶液をクロロホルム(50ml×2)で洗浄した後、水酸化ナトリウム水溶液にてpH12.0に調整し、水溶液をクロロホルム(50ml×2)で洗浄した。次いで1N塩酸にてpH7.4に調整し、クロロホルム
- 20 (500ml×3)にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物をエタノールより再結晶精製後、減圧乾燥して715mg(69.3%)の淡黄色結晶の標記の化合物を得た。
- 25

融点: 218.5-219.8℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 0.1 N NaOD) δ : 0.57-0.74 (4 H, m), 1.32-1.45 (1 H, m), 1.48-1.60 (1 H, m), 2.20-2.38 (1 H, m), 3.53-3.58 (1 H, m), 3.58 (3 H, s), 3.72 (1 H, dd, $J=25.88$, 13.19 Hz), 3.86-3.93 (1 H, m), 4.00-4.18 (2 H, m), 5.05 (1 H, dm, $J=63.96$ Hz), 5.51 (1 H, brd, $J=54.68$ Hz), 7.68 (1 H, d, 14.16 Hz), 8.19 (1 H, d, $J=3.91$ Hz).

10 元素分析値; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ として;

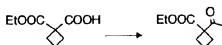
理論値; C, 57.66; H, 5.07; N, 9.61

実測値; C, 57.96; H, 5.13; N, 9.48

[参考例 8-1]

エチル 1-アセチルシクロブタンカルボキシレート

15



エチル 水素 1, 1-シクロブタンカルボキシレート (64.43 g, 374 mmol) を塩化メチレン (500 ml) に溶解し、氷冷下、オキサリクロリド (65.29 ml, 748 mmol) を加え、触媒量の N, N-ジメチルホルムアミドを加え、室温にて 1.5 時間撹拌した。溶媒を留去し、トルエンにて 2 回共沸し、酸クロリドを調製した。

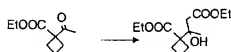
一方、窒素気流下、沃化銅 (I) (85.52 g, 449 mmol) をテトラヒドロフラン 1 l に懸濁し、-20℃にてメチルリチウム、1.4 M ジエチルエーテル溶液 (294 ml) を滴下し同温にて 1 時間撹拌した。次いで前述した酸クロリドを (300 ml) に溶解し、同温にて滴下し 1.5 時間撹拌した。反応終了後、反応温度を室温にし、10% クエン酸水溶液 (500 ml) を加え、テトラヒドロフランを留去し、酢酸エチル (1 リットル

- 5) を加え、不溶物を濾別後、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(300ml)、飽和食塩水(300ml)の順にて洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクラマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より56.70g(89%)
5) 表記化合物を油状物として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.27(3H, t, J=7.33Hz), 1.82-2.01(2H, m), 2.12(3H, s), 2.45-2.55(4H, m), 4.20-4.24(2H, m).

[参考例8-2]

- 10 エチル 1-エトキシカルボニル-β-ヒドロキシ-β-メチル-シクロブチルプロパノート



- 15 エチル 1-アセチルシクロブタンカルボキシラート(13.79g, 81mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、亜鉛末(10.59g)および触媒量のような素を加えた。加熱還流下、エチル プロモアセタート(13.48ml, 121mmol)のテトラヒドロフラン溶液(100ml)を滴下した。反応溶液をさらに1時間加熱還流した後、反応溶液
20 を放冷し、1規定塩酸(100ml)を加え、溶媒を留去し、酢酸エチル(500ml)を加え、不溶物を濾別後、飽和食塩水(300ml)で洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し表記化合物を油状物として定量的に得た。

- ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.24-1.32(9H, m), 1.73-1.87(2H, m), 2.21-2.34(2H, m), 2.41-2.57(5H, m), 4.16-4.21(4H, m).

[参考例8-3]

(E)-エチル 3-(1-エトキシカルボニルシクロブチル)-2-ブテ

ノアート

- 5 エチル 1-エトキシカルボニル-β-ヒドロキシ-β-メチル-シクロ
ブチルプロパノアート (22.27 g, 86 mmol) をピリジン (42 m
l) に溶解し、-10℃にてチオニルクロリド (8.18 ml, 112 mm
ol) を滴下した。反応終了後、反応溶液を氷水 (250 ml) に注ぎ、酢
酸エチル (100 ml × 3) で抽出した。合わせた有機層を1規定塩酸 (1
10 00 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて
乾燥した。溶媒を留去し得られた残留物を塩化メチレン (250 ml) に溶
解し、0℃にて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (12.89 ml) を滴下し、室温にて18時間攪拌した。反応終了後、溶媒
をに留去し、氷水 (100 ml) を加え酢酸エチル (200 × 3) で抽出し
15 した。合わせた有機層を1規定塩酸 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml)
で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し得られた残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチ
ル = 4 : 1 溶出部より16.91 g (82%) の表記化合物を油状物として
得た。

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J =
6.83 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.32 Hz), 1.74-1.
80 (2H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.07 (3H,
d, J = 1.47 Hz), 2.12-2.30 (2H, m), 2.12-2.
30 (2H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 4.13-4.2
25 0 (4H, m).

[参考例 8-4]

4-(1-エトキシカルボニルシクロブチル)-1-[(S)-1-フェニ
ルエチル]-3-ピロリン-2-オン

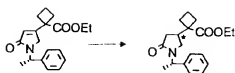


- 5 (E)-エチル 3-(1-エトキシカルボニルシクロブチル)-2-ブ
 テノアート (16.91 g, 70 mmol) をクロロホルム (180 ml)
 に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (12.53 g, 70 mmol) 並び
 に触媒量のアゾビスイソブチロニトリルを加え、18時間加熱還流した。反
 10 応終了後、溶媒を留去し、四塩化炭素 (100 ml) を加え、不溶物を濾別
 後、濾液を濃縮した。残留物をエタノール (100 ml) に溶解し、炭酸水
 素ナトリウム (11.82 g, 140 mmol) を加え、室温にて (S)-
 フェニルエチルアミン (9.87 ml, 77 mmol) を滴下した。滴下終
 了後、3時間加熱還流した。反応終了後溶媒を留去し、塩化メチレン (30
 0 ml) を加え、不溶物を濾別後、溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲ
 15 ルカラムクラマトグラフィーに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶
 出部より19.57 g (43%) の表記化合物を油状物として得た。

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t, J =
 7.33 Hz), 1.74-1.80 (2H, m), 1.59 (3H, d,
 J = 6.84 Hz), 1.84-2.01 (2H, m), 2.15-2.2
 20 8 (2H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 3.56 (2H, d,
 J = 9.04 Hz), 3.88 (2H, d, J = 9.04 Hz), 4.13
 (2H, q, J = 7.32 Hz), 5.50-5.59 (1H, m), 6.
 03 (1H, s), 7.26-7.35 (5H, m).

[参考例 8-5]

- 25 4-(1-エトキシカルボニルシクロブチル)-1-[(S)-1-フェニ
 ルエチル]-2-ピロリドン



- 5 4-(1-エトキシカルボニルシクロブチル)-1-[(S)-1-フェ
ニルエチル]-3-ピロリン-2-オン (9.57 g, 31 mmol) をエ
タノール (150 ml) に溶解し、酸化白金 (230 mg) を加えて水素雰
囲気下にて18時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濾過し濃縮後、得ら
れた残留物をシリカゲルカラムクラマトグラフィーに3回付し、n-ヘキサ
10 ン：酢酸エチル=1:1溶出部より光学異性体A 2.3 g (24%) と光学
異性体B 7.1 g (74%) 表記化合物をそれぞれ油状物として得た。

光学異性体A

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J =
6.83 Hz), 1.49 (2H, d, J = 7.32 Hz), 1.83-1.
15 95 (4H, m), 2.38-2.54 (4H, m), 2.66-2.7
4 (1H, m), 3.01 (1H, t, 8.30 Hz), 3.14 (1H,
d, J = 5.86, 9.77 Hz), 4.09-4.18 (2H, m), 5.
.48 (1H, dd, J = 7.32, 14.16 Hz), 7.27-7.3
5 (5H, m).

- 20 光学異性体B

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.17 (3H, t, J =
7.32 Hz), 1.52 (2H, d, J = 7.33 Hz), 1.68-1.
.92 (4H, m), 2.23-2.43 (3H, m), 2.50-2.5
7 (1H, m), 2.73-2.2.86 (2H, m), 3.37 (1H,
25 t, J = 8.30 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.32 Hz), 5.
50 (1H, dd, J = 7.32, 14.16 Hz), 7.24-7.35
(5H, m).

[参考例8-6]

トランス 4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)-3-フルオロ-
1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(光学異性体B)

5



10

15

20

窒素雰囲気下、ジソプロピルアミン(2.55ml, 18.2mmol)
を無水テトラヒドロフラン(120ml)に溶解し、-78℃に冷却した
後、1.63M n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(11.2ml, 1
8.2mmol)を10分間で滴下した。反応液を0℃にて15分間攪拌し
た後、-78℃に冷却し、4-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)
-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(光学異性体B;
4.42g, 14.01mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(30ml)
を15分間で滴下した。反応液を-78℃にて1時間攪拌した後、同温
にてN-フルオロベンゼンジスルホンイミド(7.07g, 22.42mmol)
の無水テトラヒドロフラン溶液(25ml)を5分間で滴下した。反
応液を-78℃にて30分間攪拌後、次いで室温に昇温し、更に20分間攪
拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(200ml)を
加え、テトラヒドロフランを留去した後、水層を酢酸エチル(200ml×
2)で抽出した。合わせた有機層を水洗(200ml×3)後、無水硫酸ナ
トリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルク
ロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1溶出部より3
、88g(83%)の表記化合物を油状物として得た。

25

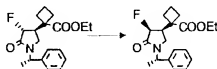
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.14(3H, t, J=6.83Hz), 1.57(2H, d, J=6.83Hz), 1.88-2.08(4H, m), 2.33-2.58(3H, m), 2.81-2.92(1H, m), 3.42(1H, t, J=9.77Hz), 3.93-4.07(2H, m), 5.18(1H, dd, J=6.83, 5.3, 2.2Hz)

z), 5.51 (1H, dd, J = 7.32, 14.16 Hz), 7.25
- 7.34 (5H, m).

[参考例 8-7]

シス 4-(1-エトキシカルボニルシクロブチル)-3-フルオロ-1-

5 [1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (光学異性体 B)



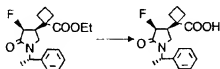
- 10 窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (2.97 ml, 21.19 mmol) を無水テトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、-78℃に冷却した後、1.63 M n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (10.8 ml, 17.60 mmol) を5分間で滴下した。反応液を0℃にて15分間攪拌した後、-78℃に冷却し、トランス 4-(1-エトキシカルボニルシクロ
- 15 プロピル)-3-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (光学異性体 B; 4.71 g, 14.13 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (30 ml) に5分間で滴下した。反応液を-78℃にて3分間攪拌した後、2,6-ジ第三級ブチルフェノール (4.37 g, 21.18 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (40 ml) に5分間で滴
- 20 下した。反応液を-78℃にて10分間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加え、室温に昇温した。有機層を分取した後、水層をクロロホルム (100 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を水洗 (100 ml × 2) 後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン
- 25 : 酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より 1.96 g (42%) の原料を回収し、n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 溶出部より 1.79 g (38%) の表記化合物を油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J =

6. 83 Hz), 1. 56-1. 58 (3H, d, J=6. 83 Hz), 1.
 . 84-2. 42 (6H, m), 2. 83-2. 97 (1H, m), 3. 1
 5-3. 24 (1H, m), 3. 36-3. 43 (1H, m), 4. 11-
 4. 17 (2H, m), 5. 07 (1H, dd, J=6. 83, 52. 24
 5 Hz), 5. 56 (1H, q, J=7. 33 Hz), 7. 26-7. 36 (5H, m).

[参考例 8-8]

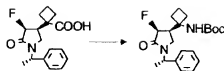
シス 4-(1-カルボキシシクロブチル)-3-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(光学異性体B)



シス 4-(1-エトキシカルボニルシクロブチル)-3-フルオロ-1-
 15 -[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(光学異性体B; 1.
 79 g, 5. 37 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、1N水酸化
 ナトリウム水溶液(10 ml)を滴下した。反応液を40℃にて18時間
 攪拌後、メタノールを減圧留去した。残留物に水(50 ml)を加え、クロ
 20 ロホルム(100 ml)にて洗浄後、分取した水層を1N塩酸を滴下して酸
 性とした後、クロロホルム(100 ml×2)にて抽出し、有機層を合わせ
 て無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、表記化合
 物を粗生成物として定量的に得た。

[参考例 8-9]

シス 4-(1-第3級ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-3-フ
 25 ルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン(光学異性
 体B)

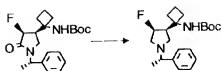


- 5 シス 4-(1-カルボキシシクロブチル)-3-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (光学異性体 B; 1.92 g, 6.29 mmol) を無水アセトニトリル (30 ml) に溶解し、N, N'-カルボニルジイミダゾール (1.33 g, 8.20 mmol) を加え、反応液を 60℃ にて 1 時間攪拌した。これに室温にてアンモニアを 10 分間通
- 10 気した。反応液を減圧濃縮した。残留物に水 (100 ml) を加え、クロロホルム (100 ml × 2) にて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物を第 3 級ブチルアルコール (50 ml) に溶解し、四酢酸鉛 (6.32 g, 14.25 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、ジエチルエーテル (5
- 15 0 ml) 及び炭酸水素ナトリウム (6 g) を加え、室温にて 10 分間攪拌し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル 100 ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、1.74 g (65%) の表記化合物を油状物として得た。

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 1.92-2.21 (6H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 4.87 (1H, br s), 5.01 (1H, dd, J=5.86, 52.73 Hz), 5.52 (1H, dd, J=7.32, 14.16 Hz), 7.30-7.38 (5H, m).

- 25 [参考例 8-10]

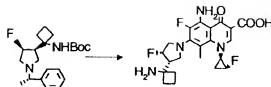
シス 1-[1-(S)-フェニルエチル]-4-(1-第 3 級ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-3-フルオロピロリジン (光学異性体 B)



- シス 4-(1-第3級ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-3-フルオロ-1-[1-(S)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (光学異性体 B: 1.74 g, 4.62 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、0℃にて 1M ボラン-テトラヒドロフラン錯塩 (13.86 ml) を加え、室温にて 2 日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水 (50 ml) を加え、クロロホルム (100 ml × 2) にて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物を 80% 含水エタノール (40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (10 ml) を加え 2 時間加熱還流した。溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクラマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 溶出部より 1.13 g (67%) の表記化合物を油状物として得た。
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3H, d, J = 6.35 Hz), 1.44 (9H, s), 1.65-2.58 (7H, m), 2.70-2.92 (4H, m), 3.27-3.32 (1H, m), 5.14 (1H, brd), 5.53 (1H, brs), 7.22-7.33 (5H, m).

[実施例 13]

- 5-アミノ-7-[シス 4-(1-アミノシクロブチル)-3-フルオロ-1-ピロリジン]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (光学異性体 B)



- 5 シス 1- [1- (S)-フェニルエチル]-4- (1-第3級ブトキシカルボニルアミノシクロブチル)-3-フルオロピロリジン (光学異性体 B ; 1.13 g, 3.12 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 (水分55.6%, 1.0 g) を加えた後、50℃にて水素雰囲気下18時間攪拌した。触媒をセライト濾過 (メタノール洗浄)
- 10) により濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解し、5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1- [2- (S)-フルオロ-1- (R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (1.18 g, 3.78 mmol)、およびトリエチルアミン (5 ml) を加え、窒素雰囲気下、140℃にて
- 15 4日間攪拌した。放冷後、ジメチルスルホキシドを減圧留去し、残留物をクロロホルム (50 ml) に溶解後、10%クエン酸水溶液 (50 ml)、次いで飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール=9：1溶出部を減圧濃縮し得た残留物に氷冷下、濃塩酸 (5 ml) を滴下した後、室温にて30分
- 20 間攪拌した。反応液に1N塩酸 (30 ml) を加えた後、水溶液をクロロホルム (50 ml × 2) で洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液にて pH 12.0 に調整した。水溶液をクロロホルム (100 ml) で洗浄後、1N塩酸にて pH 7.4 に調整しクロロホルム (150 ml × 3) にて抽出した。合わせ
- 25 た有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残留物に残査をプレパラティブTLC (クロロホルム：メタノール：水=7：3：1の下層で展開) で分離精製して粗製の表記化合物を得、エタノール-エーテルから再結晶して157 mgの表記化合物 (17%) を得た。

融点: 177-184℃

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16-2.34 (13 H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 3.35 (1H, t, $J=8.79\text{ Hz}$), 3.53 (1H, q, $J=12.21\text{ Hz}$), 3.78-3.83 (1H, m), 4.09-4.21 (2H, m), 4.76-4.95 (1H, m), 5.42 (1H, dt, $J=3.41, 55.18\text{ Hz}$), 6.53 (2H, br s), 8.60 (1H, d, $J=3.41\text{ Hz}$).
 元素分析値: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として:

理論値: C, 57.51; H, 5.70; N, 12.19

10 実測値: C, 57.59; H, 5.52; N, 11.89

[表1 抗菌データ]

菌\化合物 (実施例番号)		3	4	5
15	<i>E. coli</i> , NIHJ	≤ 0.003	0.013	≤ 0.003
	<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	≤ 0.003	0.013	≤ 0.003
	<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	0.025	0.10	0.013
	<i>Pr. mirabilis</i> , IF0-3849	0.05	0.20	0.025
	<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0.10	0.20	0.05
20	<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.20	0.78	0.10
	<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0.10	0.39	0.05
	<i>Ps. maltophilia</i> , IID-1275	0.10	0.20	0.05
	<i>S. aureus</i> , 209P	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003
	<i>S. epidermidis</i> , 56500	≤ 0.003	0.013	≤ 0.003
25	<i>Str. pyogenes</i> , G-36	≤ 0.003	0.025	≤ 0.003
	<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0.025	0.10	0.013
	<i>S. aureus</i> , 870307	0.025	0.10	0.006

〔表 2 抗菌データ〕

菌\化合物（実施例番号）		6	7	8
E. coli, NIHJ		0.013	\leq 0.003	0.025
S. flexneri, 2A 5503		0.025	\leq 0.003	0.05
5	Pr. vulgaris, 08601	0.05	0.05	0.10
	Pr. mirabilis, IF0-3849	0.20	0.025	0.78
	Ser. marcescens, 10100	0.10	0.05	0.39
	Ps. aeruginosa, 32104	0.78	0.10	1.56
	Ps. aeruginosa, 32121	0.20	0.05	0.39
10	Ps. maltophilia, IID-1275	0.39	0.05	0.39
	S. aureus, 209P	0.006	\leq 0.003	0.025
	S. epidermidis, 56500	0.025	\leq 0.003	0.05
	Str. pyogenes, G-36	0.025	\leq 0.003	0.10
	Str. faecalis, ATCC-19433	0.10	0.013	0.20
15	S. aureus, 870307	0.39	0.013	0.78

20

25

〔表 3 抗菌データ〕

菌\化合物（実施例番号）		1 2	1 3
	<i>E. coli</i> , NIHJ	≤ 0.003	≤ 0.003
	<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	0.013	0.006
5	<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	0.013	0.025
	<i>Pr. mirabilis</i> , 1F0-3849	0.05	0.05
	<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0.10	0.20
	<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0.39	0.20
	<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0.10	0.10
10	<i>Ps. maltophilia</i> , 11D-1275	0.20	0.20
	<i>S. aureus</i> , 209P	≤ 0.003	≤ 0.003
	<i>S. epidermidis</i> , 56500	0.013	0.006
	<i>Str. pyogenes</i> , G-36	0.006	0.006
	<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0.025	0.025
15	<i>S. aureus</i> , 870307	0.025	0.05

産業上の利用可能性

本発明の化合物は優れた抗菌活性と安全性とを有しており、医薬として有用である。

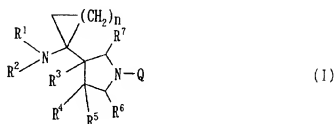
20

25

請 求 の 範 囲

1. 次の式(1)で表わされる化合物およびその塩、並びにそれらの水和物。

5



10 (式中、 R^1 は、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表わし、

R^2 は、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、

このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

15 R^3 は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

20

R^1 および R^5 は、各々独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

25

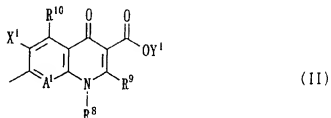
さらに R^4 と R^5 とは、一体化して、ヒドロキシイミノ基、炭素数3から6のメチレン鎖(ピロリジン環と共にスピロ環状構造を形成する)、または

炭素数 1 から 6 のアルキルオキシイミノ基となってもよい。

R⁶ および R⁷ は、各々独立して、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表わし、

n は、1 から 3 の整数を表わし、

5 Q は、式 (I I)



10

[式中、R⁸ は、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 1 から 6 のハロゲンアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいヘテロアリール基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル

15 基または炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基を表わし、

R⁹ は、水素原子または炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表わすが、

さらに R⁸ と R⁹ とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は硫黄原子を構成原子として含んでもよく、更にこの環は炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有してもよい。

20 X¹ は、ハロゲン原子または水素原子を表わし、

R¹⁰ は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲンメチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有してもよく。

25 A¹ は、窒素原子または式 (I I I)



(I11)

(式中、 X^2 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲンメチル基、ハロゲンメトキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を表わすが、

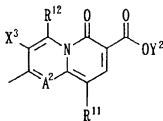
このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

さらにこの X^2 と R^8 とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。)

で表わされる部分構造を表わす。

Y^1 は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基または炭素数 1 から 6 のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表わす。]

または、式 (I V)



(IV)

〔式中、 R^{11} は、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル

5 基または炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基を表わし、

R^{12} は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および
10 炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

X^3 は、ハロゲン原子または水素原子を表わし、

A^2 は、窒素原子または式 (V)

15



(V)

〔式中、 X^3 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から
20 6 のアルコキシル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよい。

さらにこの X^4 と R^{11} とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、この環は、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数 1 から 6 のアルキル基を
25 置換基として有していてもよい。)

で表わされる部分構造を表わす。

Y² は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表わす。]

で表わされる部分構造を表す。}

2. 式(1)において、Qが、式(111)で表わされる構造を有する化合物である請求の範囲第1項に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物。

3. R⁸ が、ハロゲノシクロプロピル基である請求の範囲第2項に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物。

4. 式(1)において、ハロゲノシクロプロピル基が、1, 2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求の範囲第1項に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物。

5. 式(1)において、ハロゲノシクロプロピル基が、立体化学的に単一な置換基である請求の範囲第2項、第3項または第4項に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物。

6. 式(1)において、ハロゲノシクロプロピル基が、(1R, 2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求の範囲第5項に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物。

7. 式(1)において、ハロゲノシクロプロピル基のハロゲン原子がフッ素原子である請求の範囲第6項に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物。

8. 式(1)の化合物が、立体化学的に単一な化合物である請求の範囲第7項に記載の化合物およびその塩、並びにそれらの水和物。

9. 請求の範囲第1項から第8項のいずれかに記載の化合物もしくはその

塩、またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

10. 請求の範囲第1項から第8項のいずれかに記載の化合物もしくはその塩、またはそれらの水和物を有効成分とする抗菌薬。

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁶ C07D401/04, 498/06, A61K31/47, 535, A23K1/17		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl. ⁶ C07D401/04, 498/06, A61K31/47, 535, A23K1/17		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Chem. Pharm. Bull., 42(7), (1994), p. 1442-54, Kimura, Youichi et al.	1, 2, 9, 10 3 - 8
X Y	JP, 62-234082, A (Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 14, 1987 (14. 10. 87), Full descriptions & EP, 207420, A & PT, 82839, A & NO, 8602559, A & AU, 8659245, A & FI, 8602688, A & DK, 8603046, A & ES, 8707520, A & ZA, 8600473, A & IL, 79189, A & US, 5098912, A & US, 5380874, A & US, 5416222, A & US, 5476950, A	1, 2, 9, 10 3 - 8
Y	JP, 5-163244, A (Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.), June 29, 1994 (29. 06. 94), Full descriptions & WO, 92/21659, A & AU, 9218872, A & JP, 04-509893, A & EP, 593766, A & TW, 212179, A & FI, 9305243, A & NO, 9304279, A	3 - 8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
February 5, 1997 (05. 02. 97)		February 18, 1997 (18. 02. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03440

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 7-300416, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), November 14, 1995 (14. 11. 95), Full descriptions & EP, 341493, A & PT, 90377, A & AU, 8933702, A & NO, 8901698, A & DK, 8902057, A & FI, 8901980, A & ZA, 8903053, A & CN, 1037507, A & JP, 2-231475, A & SU, 1792416, A & IL, 90062, A	3 - 8

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ C07D401/04, 498/06, A61K31/47, 535, A23K1/17

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ C07D401/04, 498/06, A61K31/47, 535, A23K1/17

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Chem. Pharm. Bull., 42(7), (1994), p. 1442-54, Kimura, Youichi et al.	1, 2, 9, 10 3-8
X Y	J P, 62-234082, A (第一製薬株式会社), 14. 10月. 1987 (14. 10. 87), 全文&EP, 207420, A&PT, 82839, A&NO, 8602559, A&AU, 8659245, A&FI, 8602688, A&DK, 8603046, A&ES, 8707520, A&ZA, 8600473, A&IL, 79189, A&US, 5098912, A&US, 5380874, A&US, 5416222, A&US, 5476950, A	1, 2, 9, 10 3-8
Y	J P, 5-163244, A (第一製薬株式会社), 29. 6月. 1994 (29. 06. 94), 全文&WO, 92/21659, A&AU, 9218872, A&JP04-509893, A&EP, 593766, A&TW, 212179, A&	3-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 02. 97

国際調査報告の発送日

18.02.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	FI, 9305243, A&NO, 9304279, A JP, 7-300416, A (第一製薬株式会社), 14. 11月. 1995 (14. 11. 95), 全文&EP, 341493, A&PT, 90377, A&AU, 8933702, A&NO, 8901698, A&DK, 8902057, A&FI, 8901980, A&ZA, 8903053, A&CN, 1037507, A&JP, 2-231475, A&SU, 1792416, A&IL, 90062, A	3-8